

**„Hämodynamische und immunmodulatorische Effekte von  
niedrig dosiertem Hydrocortison im septischen Schock“**

**HABILITATIONSSCHRIFT**

zur Erlangung der Lehrbefähigung

für das Fach

**Anästhesiologie und Intensivmedizin**

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät Charité  
der Humboldt-Universität zu Berlin

von

Dr. med. Didier Keh

geboren am 9. August 1957 in Paris

Präsident: Prof. Dr. rer. nat. J. Mlynek

Dekan: Prof. Dr. Joachim W. Dudenhausen

eingereicht am: 17. Januar 2004

Habilitation: 22. November 2004

Gutachter: 1: Prof. Dr. Konrad Reinhart

Gutachter: 2: Prof. Dr. Stefan R. Bornstein

**Abstrakt**

In einer prospektiven, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Cross-over-Studie wurden hämodynamische und immunologische Effekte einer dreitägigen adjunktiven Therapie mit niedrig dosiertem Hydrocortison (HC) (100 mg Bolus + 10 mg/Stunde) bei 40 Patienten im septischen Schock untersucht. Die Therapie mit HC führte zum Anstieg des mittleren arteriellen Drucks und des systemischen Gefäßwiderstands sowie zur Reduktion des Herzzeitvolumens und der Herzfrequenz, die pulmonalvaskulären Widerstände blieben unverändert. Die Nitrit/Nitrat-Plasmaspiegel (Stickstoffmonoxid-Synthese) und der Katecholaminverbrauch nahmen ab. Die Immunreaktionen waren komplex: Abnahme proinflammatorischer (Interleukin-(IL)-6, 8) und antiinflammatorischer (IL-10, lösliche Tumor-Nekrosefaktor-Rezeptoren) Mediatoren, Anstieg proinflammatorischer Zytokine (IL-12 und Interferon- $\gamma$ ), Reduktion der Endothel- (E-Selektin) und Granulozytenaktivierung (CD11b, CD64), Reduktion der T-Helfer- und Suppressorzellzahl und der eosinophilen und basophilen Granulozyten, die Monozytenzahl stieg an und die neutrophilen Granulozyten sowie die Gesamtleukozytenzahl blieben unverändert. Parameter der unspezifischen (Respiratory Burst, Phagozytose) und der spezifischen Immunreaktion (HLA-DR auf Monozyten, Antigenpräsentation) wurden nicht oder nicht wesentlich supprimiert, die Phagozytosefähigkeit von Monozyten nahm zu. Eine Beendigung der HC-Therapie führte zu ausgeprägten hämodynamischen und immunologischen Rebound-Phänomenen. Die Wirkung von niedrig dosiertem HC im septischen Schock kann daher als kreislaufstabilisierend und immunmodulatorisch charakterisiert werden, Zeichen einer ausgeprägten Immunsuppression fanden sich nicht.

**Schlagworte:**

Sepsis, septischer Schock, Hydrocortison, Glucocorticoide, Immunsystem.

**Abstract**

In a prospective, double-blind, randomised, placebo-controlled cross-over study, hemodynamic and immune effects of a three-day adjunctive treatment with low doses of hydrocortisone (HC) (100 mg bolus followed by 10 mg per hour) were investigated in forty patients with septic shock. HC-therapy induced a rise of mean arterial pressure and systemic vascular resistance and a decline of cardiac index and heart rate without altering pulmonary vascular resistance. Both, nitrite/nitrate levels (nitric oxide formation) and catecholamine requirement were reduced. Immune responses were complex and included: reduction of proinflammatory (interleukin-(IL)-6, 8) and antiinflammatory (IL-10, soluble tumor necrosis factor receptors) mediators, an increase of proinflammatory cytokines (IL-12 and interferon- $\gamma$ ), a reduction of endothelial (E-selectin) and granulocyte activation (CD11b, CD64), and a decrease of T-helper and suppressor cells as well as eosinophil and basophil granulocytes; monocytes increased and total granulocyte and leukocyte counts remained unaltered. Parameters of innate (respiratory burst, phagocytosis) and adaptive immune responses (HLA-DR-expression on monocytes, antigen presentation) were not essentially affected, monocyte phagocytosis rather increased. HC-withdrawal induced marked hemodynamic and immunologic rebound effects. In conclusion, effects of low dose HC-therapy in septic shock is characterised by hemodynamic stabilisation and immunomodulation, without inducing severe immunosuppression.

**Key words:**

Sepsis, septic shock, hydrocortisone, glucocorticoids, immune system.

## **Inhaltsverzeichnis**

<b><i>I. Allgemeiner Teil</i></b>	<b>8</b>
1. Einleitung	8
2. Pathophysiologie der Sepsis	9
3. Definitionen der Sepsis	16
4. Epidemiologie und Letalität	19
5. Historischer Rückblick über Corticosteroide	20
6. Pharmakodynamik	22
7. Corticosteroide in der Sepsis	25
8. Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse	36
9. Kardiovaskuläre Effekte von Corticosteroiden	43
10. Immuneffekte von Corticosteroiden	47
<b><i>II. Spezieller Teil</i></b>	<b>53</b>
1. Niedrig dosierte Corticosteroide im septischen Schock	53
2. Corticosteroide im septischen Schock – eine Metaanalyse	56
3. Eigene Ergebnisse – Eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Cross-over-Studie zur Erfassung hämodynamischer und immunologischer Effekte von niedrig dosiertem HC im septischen Schock	62
3.1 Fragestellung	62
3.2 Studienprotokoll	63
3.2.1 Patientenkollektiv	63
3.2.2 Randomisierung und Verblindung	65
3.2.3 Studienmedikation	65
3.2.4 Studiendesign	65
3.2.5 Hämodynamische Therapie	66



	5
3.2.6 Sonstige Therapie	66
<b>3.3 Methoden</b>	<b>67</b>
3.3.1 Hämodynamische Messungen	67
3.3.2 Blutentnahme und Verarbeitung	67
3.3.3 Durchflusszytometrie	67
3.3.4 Weitere Methoden	68
3.3.5 Statistik	69
<b>3.4 Ergebnisse</b>	<b>70</b>
3.4.1 Patienten	70
3.4.2 Effekte von HC auf den Cortisolspiegel	72
3.4.3 Effekte von HC auf den ACTH-Spiegel	74
3.4.4 Effekte von HC auf hämodynamische Parameter	76
3.4.4.1 Mittlerer arterieller Druck	77
3.4.4.2 Systemischer Gefäßwiderstand	78
3.4.4.3 Herzfrequenz	79
3.4.4.4 Herzindex	80
3.4.4.5 Noradrenalin	81
3.4.4.6 Zentraler Venendruck	82
3.4.4.7 Pulmonaler Gefäßwiderstand	83
3.4.4.8 Pulmonalkapillärer Verschlussdruck	84
3.4.4.9 SOFA-Score	85
3.4.5 Effekte von HC auf Stickstoffmonoxid	86
3.4.5.1 Nitrit/Nitrat	87
3.4.6 Effekte von HC auf Leukozyten-Subpopulationen	88
3.4.6.1 Leukozyten	89

3.4.6.2	Monozyten	90
3.4.6.3	Lymphozyten	91
3.4.6.4	Neutrophile Granulozyten	92
3.4.6.5	Basophile Granulozyten	93
3.4.6.6	Eosinophile Granulozyten	94
3.4.6.7	T-Lymphozyten	95
3.4.6.8	B-Lymphozyten	96
3.4.6.9	Natürliche Killerzellen	97
3.4.6.10	T-Helfer Lymphozyten	98
3.4.6.11	T-Suppressor Lymphozyten	99
3.4.6.12	T4/T8-Quotient	100
3.4.7	Effekte von HC auf proinflammatorische Parameter	101
3.4.7.1	Temperatur	102
3.4.7.2	Interleukin 6	103
3.4.7.3	Interleukin 8	104
3.4.7.4	CD11b (PMN)	105
3.4.7.5	CD64 (PMN)	106
3.4.7.6	CD11b (Monozyten)	107
3.4.7.7	sE-Selektin	108
3.4.7.8	Interferon- $\gamma$	109
3.4.7.9	Interleukin 12p70	110
3.4.8	Effekte von HC auf antiinflammatorische Parameter	111
3.4.8.1	Interleukin 10	112
3.4.8.2	Löslicher Tumor Nekrose Faktor Rezeptor I	113
3.4.8.3	Löslicher Tumor Nekrose Faktor Rezeptor II	114

3.4.8.4	Interleukin 4	115
3.4.8.5	HLA-DR-Expression auf Monozyten (%)	116
3.4.8.6	HLA-DR-Expression auf Monozyten (MFI)	117
3.4.9	Respiratory Burst und die Phagozytose	118
<b>3.5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>119</b>
3.5.1	Patientenkollektiv	119
3.5.2	Cortisol- und ACTH-Spiegel	120
3.5.3	Hämodynamische Parameter	121
3.5.4	Stickstoffmonoxid (NO)	122
3.5.5	Leukozyten-Subpopulationen	131
3.5.6	Pro- und antiinflammatorische Immunparameter	133
<b>III.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>148</b>
<b>IV.</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>152</b>
<b>V.</b>	<b>Anhang</b>	<b>154</b>
<b>VI.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>159</b>
<b>VII.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>160</b>

## **I. Allgemeiner Teil**

### **1. Einleitung**

Die schwere Sepsis und der septische Schock zählen zu den häufigsten Todesursachen auf nicht-kardiologischen Intensivstationen. Trotz intensiver klinischer Forschung und Investitionen in Milliardenhöhe von Seiten der pharmazeutischen Industrie liegt die Letalitätsrate der schweren Sepsis auch heute noch bei 15 bis 25 Prozent und die des septischen Schocks bei 30 bis 50 Prozent. Erst in jüngster Zeit lassen neue therapeutische Ansätze wie die Therapie mit aktiviertem Protein C und niedrig dosiertem Hydrocortison (HC) Hoffnung auf eine Trendwende zu. Standen noch vor wenigen Jahren die Hemmung der systemischen inflammatorischen Reaktion durch isolierte Blockade einzelner Zytokine oder Mediatoren durch Antagonisten oder monoklonale Antikörper im Zentrum der Interventionen, so hat sich heute das pathophysiologische Konzept der Sepsis gewandelt. Antiinflammatorische Immunreaktionen, Immunparalyse und Anergie sowie die Kompartimentalisierung mit Imbalancen im Immunsystem prädisponieren zu sekundären Infektionen und werden als entscheidende Faktoren einer schlechten Prognose angesehen. Vor diesem Hintergrund ist leicht nachzuvollziehen, dass auch das bis in die 80er Jahre verfolgte Konzept, durch eine hoch dosierte Glucocorticoid-(GC)-Therapie die Inflammation zu unterdrücken, nicht erfolgreich sein konnte. Die negativen Ergebnisse mehrerer randomisierter Multicenterstudien mit hoch dosierten GC haben letztendlich bei vielen Intensivmedizinern, abgesehen von speziellen Indikationen, zu einer generellen Aversion gegenüber GC in der Sepsis geführt. Die Therapie mit hoch dosierten GC im septischen Schock gilt heute als obsolet.

Eine Renaissance erfuhren GC erst seit Anfang der 90er Jahre in Form einer niedrig dosierten HC-Therapie unter der Annahme einer relativen Nebennierenrinden-Insuffizienz (rNNRI) im septischen Schock. Mehrere kontrollierte Studien konnten seitdem die hämodynamisch stabilisierende Wirkung von HC belegen, eine neuere Multicenterstudie zeigte zudem eine Verbesserung der Letalitätsrate bei einem Teil der Patienten. Die Gabe von niedrig dosiertem HC zählt derzeit zu den aktuellsten Therapiekonzepten. Das immunologische Potential, insbesondere im Hinblick auf mögliche

Risiken durch die immunsuppressive Wirkung von GC, war bisher jedoch kaum Gegenstand klinischer Forschung.

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Hämodynamik und den Immunreaktionen der niedrig dosierten HC-Therapie im septischen Schock. Definitionen, Epidemiologie und Pathophysiologie der Sepsis, ein historischer Rückblick über GC in der Sepsis, spezielle Aspekte der Pharmakodynamik und die rNNRI im septischen Schock sind Gegenstand des allgemeinen Teils. Im speziellen Teil werden Ergebnisse klinischer Studien unter Einbeziehung einer aktuellen Metaanalyse sowie Ergebnisse einer randomisierten, doppel-blinden, Placebo-kontrollierten Cross-over-Studie zur Erfassung hämodynamischer und immunologischer Effekte von niedrig dosiertem HC im septischen Schock dargestellt. Die Studie wird im Kontext der aktuellen Forschung diskutiert.

## **2. Pathophysiologie der Sepsis**

Über Jahrzehnte konzentrierte sich die Pathophysiologie der Sepsis auf die inflammatorische Überreaktion in Folge einer Infektion [1,2]. Man erkannte bald, dass nicht die Mikroorganismen selbst, sondern die Reaktion des Organismus das eigentliche Gefahrenpotential darstellt: *The micoorganism that seem to have it in for us...turn out...to be rather more like bystanders. It is our response to their presence that makes the disease. Our arsenals for fighting off bacteria are so powerful...that we are more in danger from them than the invaders* [3]. Die Erforschung der Reaktion des Organismus auf Fremdanigene hat wesentlich zum Verständnis der Sepsis-Pathophysiologie beigetragen.

Der Schutz vor Mikroorganismen ist entscheidend von der Fähigkeit des Immunsystems abhängig, Fremdanigene als solche zu erkennen und durch angeborene (unspezifische) und erworbene (spezifische) Abwehrreaktionen zu bekämpfen [4-6]. Zu den angeborenen Immunreaktionen, dem primären Schutzwall gegen Infektionen, zählen u.a. die Phagozytose, die Produktion von reaktiven Sauerstoffmetaboliten ('respiratory burst'), Stickstoffmonoxid (NO) und Zytokinen (z.B. IL-1, IL-6, IL-12, TNF- $\alpha$ ). Für die Initiierung

erworbener Immunreaktionen ist die Präsentation phagozytierter Antigene durch Makrophagen und dendritische Zellen über ‚major-histocompatibility-complex class II‘-Rezeptoren (HLA-DR) an T-Zellrezeptoren ‚naiver‘ T-Zellen erforderlich. Die klonale Proliferation von T-2-Helferzellen (TH-2) führt über die Interaktion mit B-Zellen zur antigenspezifischen Produktion von neutralisierenden Antikörpern (humorale Immunität), zur Hemmung der Antigenpräsentation und zur Aktivierung eosinophiler Granulozyten. Die Proliferation von TH-1-Zellen führt zur Produktion cytotoxischer T-Zellen (zelluläre Immunität), zur Produktion von opsonierenden Antikörpern und zur Aktivierung der Antigenpräsentation. TH-1- und TH-2-Zellen werden über das für die jeweilige Zelllinie charakteristische Zytokinprofil, IFN- $\gamma$  und IL-2 für TH-1 bzw. IL-4 und IL-10 für TH-2, definiert. Die Zytokine fördern die Proliferation der eigenen Zelllinie und supprimieren die Proliferation der jeweils anderen Zelllinie. Vereinfacht wird die TH-1-Proliferation mit einer proinflammatorischen Immunreaktion und verstärkten Infektabwehr verbunden, die TH-2-Proliferation mit einer antiinflammatorischen Immunreaktion und verminderten Infektabwehr.

Unspezifisches und spezifisches Immunsystem sind eng miteinander verbunden. Zum Beispiel unterstützen Immunglobuline die unspezifische Abwehr über das Komplement-System und durch Förderung der Phagozytose; die von Makrophagen produzierten Zytokine IL-6 und IL-12 fördern die TH-2- bzw. TH-1-Proliferation.

Im Rahmen der erworbenen Immunität werden Fremdanigene durch antigenspezifische Immunglobuline und T-Zellrezeptoren erkannt. Für die unspezifische Antigenerkennung wurden entsprechende Pendants, ‚pattern recognition receptors‘, identifiziert. Ursprünglich ging man davon aus, dass Lipopolysaccharide (LPS/Endotoxin) Gram-negativer Bakterien Zellmembranen direkt schädigen. Die Entdeckung, dass ein genetisch veränderter Mäusestamm resistent gegen LPS war, ließ jedoch spezifische Signalwege vermuten [7]. Interessanterweise verloren LPS-resistente Mäuse aber ihren natürlichen Schutz gegenüber verschiedenen Gram-negativen Bakterien, schon 2 *Salmonella-typhimurium*-Bakterien waren tödlich, bei LPS-sensiblen Mäusen führten erst 10.000 Bakterien zum Tod. Die Untersuchungen zeigten, dass die Sensibilität gegenüber LPS entscheidend für die

Infektabwehr war [8]. Die Fähigkeit zur Infektabwehr war zellgebunden und konnte durch Übertragung von Leukozyten-Vorläuferzellen auf LPS-resistente Mäuse wiederhergestellt werden [9].

Richtungsweisend war die Entdeckung, dass nicht LPS selbst, sondern die von Makrophagen nach LPS-Stimulation sezernierten Zytokine (z.B. TNF- $\alpha$  und IL-1) die toxischen Effekte von Endotoxin verursachten [10]. Eine passive oder aktive Immunisierung gegen TNF- $\alpha$  schützte vor einer letalen LPS-Dosis [11,12]. Sowohl tierexperimentell als auch bei gesunden Versuchspersonen führte TNF- $\alpha$  zu Organschäden bzw. sepsisähnlichen Symptomen [13]. Unklar blieb jedoch, wie LPS die Zytokinsynthese induzieren konnte. Durch die Entdeckung des LPS-Rezeptors CD14 auf Monozyten/ Makrophagen gelang 1990 ein wesentlicher Schritt zur Identifizierung der Signalwege [14]. CD14 verfügte jedoch über keine intracytoplasmatischen Domäne, die die transmembranöse Signalübertragung vermitteln konnte.

In den folgenden Jahren konnte dieser ‚missing link‘ als Homologe des bei der Fruchtfliege *Drosophila* nachweisbaren *Toll*, einem für die natürliche Resistenz gegenüber Pilzinfektionen erforderlichen Proteins, nachgewiesen werden. Es zeigte sich, dass ‚Toll-like-Rezeptoren‘ (TLR) bei Tieren, Menschen und auch bei einigen Pflanzen als ubiquitäre Bestandteile der angeborenen Immunität eine Schlüsselstellung einnehmen. Derzeit sind beim Menschen mehr als 10 verschiedene Rezeptorsubtypen bekannt, über die z.B. Gram-positive (TLR4) oder -negative (TLR2) Bakterien, Pilze (TLR4) oder nekrotische Zellen (TLR2) das Immunsystem aktivieren können [5,15]. Die den TLR nachgeschalteten intrazytoplasmatischen Signalwege führen nach kaskadenförmiger Aktivierung mehrerer Signalproteine zur Aktivierung der für verschiedene Rezeptorsubtypen gemeinsamen Endstrecke, dem Transkriptionsfaktor NF $\kappa$ -B. Hierdurch erklärt sich die nicht selten uniform ablaufende Induktion von Zytokinen, Rezeptoren und Mediatoren durch unterschiedliche Mikroorganismen oder andere Trigger.

Die Aktivierung des Immunsystems führt, falls das Entzündungsgeschehen nicht lokal begrenzt wird, zur systemischen Ausbreitung und zur Aktivierung interagierender Immunreaktionen [16-20]: Aktivierung und Interaktion von

Granulozyten, Monozyten, Endothelzellen und Thrombozyten, Expression von ‚tissue factor‘ (Gewebethromboplastin) auf Monozyten und Endothelzellen mit nachfolgender disseminierter Gerinnungsstörung, Hemmung oder Stimulation der Fibrinolyse, Aktivierung des Komplementsystems und Eicosanoidstoffwechsels, Beeinträchtigung der Mikrozirkulation, Sauerstoffaufnahme und -verwertung, Gewebeschädigung durch reaktive Sauerstoffradikale und Steigerung der NO-Produktion mit den Folgen der Hypotension, Katecholaminresistenz, der septischen Kardiomyopathie und der Hemmung der oxidativen Phosphorylierung.

Mit zunehmender Kenntnis der Pathophysiologie dieses ‚systemic inflammatory response syndromes‘ (SIRS) eröffneten sich neue therapeutische Perspektiven. Im Vordergrund stand die Hemmung einzelner Mediatoren durch ein ‚magic bullet‘ z.B. durch Antikörper gegen Endotoxin [21] oder TNF- $\alpha$  [22-25], lösliche TNF- $\alpha$ -Rezeptoren [26,27], IL-1-Rezeptorantagonisten [28,29], Antagonisten gegen Bradykinin [30] oder Platelet Activating Factor [31], sowie Prostaglandin- [32] oder NO-Synthase-Inhibitoren [33,34].

Die Fokussierung auf einzelne Mediatoren konnte das Outcome von Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock jedoch nicht verbessern. In einer Metaanalyse mit 6.429 Patienten, die in 18 Studien mit nicht-steroidalen antiinflammatorischen Substanzen behandelt wurden, sank die Gesamtletalität lediglich von 39 auf 36 Prozent (OR: 1.11; 95% CI: 0.99,1.23;  $p = 0,07$ ) [35]. Die negativen Studienergebnisse wurden teilweise auf die Unzulänglichkeit der Sepsismodelle zurückgeführt. Die durch Endotoxin oder Bakterien hervorgerufenen Mediatoranstiege induzierten eher akute Intoxikationen, die experimentell durch gezielte Antagonisierungen erfolgreich behandelt werden konnten, die klinische Situation war dagegen oft weitaus komplexer [36]. Ein wichtiger Aspekt war, dass das Konzept nur eine Seite der Immunreaktionen berücksichtigte; die hyperinflammatorische Immunreaktion als alleinige Todesursache wurde daher zunehmend in Frage gestellt [37-39]. Eine Metaregressionsanalyse mit 22 klinischen Studien bei über 10.000 Patienten und den 95 korrespondierenden präklinischen Studien konnte zudem zeigen, dass die Wirksamkeit der untersuchten Substanzen entscheidend von der Schwere der Sepsis und damit von der Letalitätsrate



abhängig [40]. In experimentellen Studien war die Reduktion der Letalität in der Verumgruppe umso höher, je höher das Letalitätsrisiko in der Kontrollgruppe war, d.h. in experimentellen Studien mit der höchsten Letalitätsrate wurden die besten Ergebnisse erzielt, in Studien mit geringer Letalität waren die Ergebnisse nicht signifikant. In klinischen Studien war die durchschnittliche Letalitätsrate signifikant niedriger (39 %) als in den präklinischen Studien (88 %) ( $p < 0,0001$ ). In klinischen Studien mit sehr niedriger Letalitätsrate wurde durch die Therapie das Outcome sogar verschlechtert. Die Autoren resümierten, dass die negativen Ergebnisse vieler klinischer Sepsisstudien auf die relativ niedrige Letalitätsrate zurückzuführen seien.

Proinflammatorische Mediatoren haben primär protektive Eigenschaften und limitieren die Ausbreitung einer Infektion. Zum Beispiel induzieren  $\text{TNF-}\alpha$ , IL-1 oder Endotoxin die endotheliale Expression von E-Selektinen, die die Adhäsion und das ‚rolling‘ von Granulozyten vermitteln, Granulozyten werden dadurch abgebremst. Durch die Aktivierung werden auch vermehrt Integrine auf Granulozyten (CD11b/CD18) und Endothelzellen (ICAM-1) exprimiert, die den Zellkontakt festigen (‚sticking‘). Die Granulozyten können nun entlang chemotaktischer Gradienten in das Entzündungsgebiet vordringen (‚migration‘) [41]. Dieser primär protektive Prozess gerät durch die Überaktivierung im Rahmen der Sepsis außer Kontrolle, die Folgen sind Gerinnungsaktivierung, Kapillarlecksyndrom und Mikrozirkulationstörung. Wird andererseits in einem Coecumligatur-Peritonitis-Modell (CLP) mit einem monoklonalen Antikörper gegen CD18 die peritoneale Migration von Granulozyten vollständig geblockt, kommt es zur generalisierten Peritonitis, zum Leberversagen und zur Sequestration von Granulozyten in der Lunge [42]. Diese duale Funktion inflammatorischer Zytokine zeigt sich auch in einem anderen CLP-Modell. Nach Coecumligatur und Punktion fördern proinflammatorische Zytokine lokale Adhäsionen und begrenzen dadurch die Entzündung; wird  $\text{TNF-}\alpha$  durch einen monoklonalen Antikörper blockiert, entwickelt sich eine letale Peritonitis [43].

Bei einigen Formen der Sepsis steht die Hyperinflammation im Vordergrund. Ein klassisches Beispiel ist die Meningokokkensepsis mit *Purpura fulminans*. Disseminierte Gerinnungsstörungen, Blutungen und stark erhöhte Plasma-

spiegel von  $\text{TNF-}\alpha$ , IL-1 und  $\text{IFN-}\gamma$ , die mit der Schwere der Erkrankung und dem Outcome korrelieren, sind häufig [44]. Auch bei anderen Ursachen der Sepsis überwiegen bei einigen Patienten proinflammatorische Marker. In einer Studie bei Patienten mit septischem Syndrom unterschiedlicher Genese waren  $\text{TNF-}\alpha$  bei 54, IL-1 bei 37, IL-6 bei 80 und LPS bei 89 Prozent der Patienten im Serum nachweisbar; Patienten mit hohen Plasmakonzentrationen hatten eine ungünstige Prognose [45].

Viele Studien konnten jedoch auch zeigen, dass bei der überwiegenden Zahl der Patienten proinflammatorische Zytokine nur selten nachweisbar sind und dass ein antiinflammatorisches Zytokinprofil überwiegt [46-50]. Diese antiinflammatorische Immunreaktion, auch als ‚compensatory antiinflammatory response syndrome‘ (CARS) bezeichnet, hat lokal und systemisch eine autoregulative Funktion. Ein modifiziertes Sepsismodell von Bone kann folgendermaßen zusammengefasst werden [51,52]: Fremdantigene führen auf lokaler Ebene zur Aktivierung des Immunsystems. Durch unspezifische und spezifische Immunreaktionen werden Fremdantigene eliminiert und Wundheilungsprozesse initiiert. Antiinflammatorische Mediatoren verhindern eine systemische Ausbreitung der Entzündung, die Homöostase wird wieder hergestellt. Trauma, Blutung, Verbrennung, Pankreatitis oder schwere lokale Infektionen führen oft zu SIRS und CARS. Auch hier gilt, in Abhängigkeit von der Stärke des auslösenden Ereignisses und der Ausprägung von SIRS, dass bei adäquater Gegenregulation Organschäden selten sind. Eine überschießende und anhaltende proinflammatorische Immunreaktion und/oder eine ungenügende antiinflammatorische Gegenregulation führen dagegen zu Schock und Multiorganversagen. Überwiegt dagegen die antiinflammatorische Komponente, stehen Immunsuppression und erhöhte Infektanfälligkeit im Vordergrund. SIRS und CARS schließen sich nicht gegenseitig aus. Bei einigen Patienten überwiegt die Inflammation, andere reagieren nach einer initialen inflammatorischen Phase mit einer Immunsuppression mit sekundären Infektionen und Wundheilungsstörungen oder befinden sich in Folge vorbestehender Erkrankungen, Operationen oder Trauma primär in einem Stadium erhöhter Infektanfälligkeit und Immunsuppression. Die Störung der immunologischen Homöostase (‚immunologic dissonance‘) wird

als ein entscheidender Faktor in der Pathophysiologie des Multiorgan-Dysfunktionssyndroms (MODS) angesehen.

Folgende klinische und immunologische Parameter sind Ausdruck einer antiinflammatorischen Immunreaktion bzw. können eine Immunsuppression induzieren [1,53]: IL-4, IL-6, IL-10, IL-11, IL-13, Katecholamine, GC, Transforming Growth Factor- $\beta$ , IL-1-Rezeptor Antagonist (IL-1ra), lösliche TNF-Rezeptoren, Prostaglandin E<sub>2</sub>, Persistenz von Infektionen und erhöhte Infektanfälligkeit, Anergie, Apoptose, TH-2-Proliferation, verminderte Expression von HLA-DR-Rezeptoren auf Monozyten (Antigenpräsentation). In Monozyten ist die Fähigkeit, auf LPS-Stimulation mit einer Sekretion von TNF- $\alpha$  und IL-1 zu reagieren, reduziert (LPS-Toleranz) [54]. Patienten, die an einer Sepsis verstarben, hatten eine erhöhte Proliferation von TH-2-Zellen mit erhöhten IL-4- und IL-10-Plasmaspiegeln, eine erniedrigte TH-1-Proliferation, oder niedrige IL-12-Plasmaspiegel [55-57]. Bei einer Anergie reagieren T-Zellen auf Antigene weder mit Proliferation noch mit Zytokinsekretion. Eine Abnahme zirkulierender T-Zellen und Anergie fand sich bei Patienten mit schwerer Peritonitis oder Trauma, Patienten mit Anergie hatten eine erhöhte Letalitätsrate [58,59]. Autopsiestudien bei Patienten mit Sepsis ergaben eine gesteigerte Apoptose von B-Zellen, T-Helferzellen, gastrointestinalen und dendritischen Zellen und eine Lymphopenie [60]. Erhöhte Cortisolspiegel im Rahmen der Stressreaktion werden als Ursache diskutiert. Im Gegensatz zur immunstimulatorischen Wirkung nekrotischer Zellen induzieren apoptotische Zellen die Produktion antiinflammatorischer Zytokine, TH-2-Proliferation und Anergie [1,61]. Tierexperimentell konnte bei der Sepsis die Überlebensrate durch Hemmung der Apoptose verbessert werden [62,63]. Neuere Untersuchungen zeigten, dass Organdysfunktionen in der Sepsis weniger direkt durch Zellnekrosen verursacht werden, sondern, vergleichbar einem ‚myocardial stunning‘, der zelluläre Sauerstoffverbrauch auf den Basisbedarf reduziert wird (‚cellular hibernation‘) [60].

Inwieweit genetisch prädisponierende Faktoren wie Geschlecht oder Genpolymorphismen die Infektabwehr, pro- und antiinflammatorische Immunreaktionen, die Schwere der Sepsis oder das Outcome beeinflussen, ist Gegenstand aktueller Forschung [64]. Zum Beispiel entwickelten Traumapatienten, die homozygot für das TNF-B2-Allel waren, häufiger eine

schwere Sepsis und hatten höhere TNF- $\alpha$ -Plasmaspiegel als Heterozygote oder homozygote Patienten mit dem TNF-B1-Allel. TNF-B2 homozygote Männer mit Sepsis hatten eine höhere Letalitätsrate als Heterozygote oder TNF-B1-Homozygote; vergleichbare Unterschiede waren bei Frauen nicht nachweisbar [65]. Andere Untersuchungen zeigten Differenzen in der Sepsis-Inzidenz in Abhängigkeit von Genpolymorphismen für IL-1ra [66].

Während ursprünglich die proinflammatorische Reaktion (SIRS) den Hauptfaktor der Sepsis-Pathophysiologie darstellte und in den letzten Jahren die antiinflammatorische Gegenreaktion (CARS) in den Vordergrund rückte, geht ein aktuelles Konzept noch einen Schritt weiter. Die Antiinflammation bei Sepsis wird nicht mehr nur als Gegenreaktion, sondern als primäre Stressreaktion des Organismus verstanden [53]. Die antiinflammatorische systemische Reaktion dient hierbei als Schutz vor systemischer Inflammation, setzt jedoch das SIRS als auslösenden Faktor nicht zwingend voraus. Lokal begrenzte inflammatorische Reaktionen (z.B. Pneumonie, Peritonitis) haben hierbei eine systemische Immunsuppression zur Folge, welche die Infektabwehr beeinträchtigt und die Ausbreitung von Infektionen oder die Entwicklung sekundärer Infektionen begünstigt. Die Kompartimentalisierung ermöglicht ein Nebeneinander lokaler Inflammation und systemischer Antiinflammation. Eine frühe antiinflammatorischen Reaktion ist häufig nach Operationen, Trauma und auch in der Sepsis zu beobachten. Mehrere Studien zeigten, dass bei Verstorbenen sofort nach Beginn der Sepsis die in vitro Stimulierbarkeit und Zytokinsynthese von Lymphozyten und Monozyten deutlich reduziert waren. Patienten, bei denen im Verlauf die Fähigkeit proinflammatorische Zytokine zu produzieren erhalten blieb, hatten eine deutliche günstigere Prognose [58,67].

Zusammenfassend handelt es sich bei der Sepsis um ein komplexes Krankheitsbild, dessen Pathophysiologie wesentlich von der Balance pro- und antiinflammatorischer Immunreaktionen bestimmt wird. Vor diesem Hintergrund sind Erkenntnisse über die Wirkung von niedrig dosiertem Hydrocortison auf das Immunsystem bei Patienten mit septischem Schock von besonderem Interesse.

### **3. Definitionen der Sepsis**

Begriffe wie Sepsis (griechisch: Fäulnis), Bakteriämie oder Septikämie wurden über lange Zeit synonym verwendet und sahen in dem direkten Nachweis von Krankheitserregern im Blut den entscheidenden diagnostischen Faktor. Noch bis Anfang der 90er Jahre blieb das Spektrum der Einschlusskriterien und Definitionen uneinheitlich und erschwerte den Vergleich von Studienergebnissen. Von Roger C. Bone wurde 1989 der Begriff des *septischen Syndroms* vorgeschlagen, eine auf klinischen Symptomen basierende Definition der durch eine Infektion ausgelösten Entzündungsreaktion, unabhängig vom Nachweis einer Bakteriämie [68]. Dass letzterer zur Diagnose einer Sepsis nicht zwingend erforderlich war, zeigte eine Subgruppenanalyse einer hoch dosierten Methylprednisolon-Studie bei schwerer Sepsis und septischem Schock [69]. Von den 191 Patienten des Placeboarms hatten nur 45 Prozent eine Bakteriämie, 47 Prozent mit einer Bakteriämie, aber auch 30 Prozent ohne Bakteriämie entwickelten einen septischen Schock. Weder das Outcome noch die klinische Symptomatik waren jedoch von einer Bakteriämie abhängig. Diese Ergebnisse haben 1991 wesentlich zur Etablierung von Richtlinien des ‚American College of Chest Physicians‘ und der ‚Society of Critical Care Medicine‘ zur Definition der Sepsis und der Durchführung klinischer Studien beigetragen [2]:

#### Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)

SIRS wird als eine systemische Entzündungsreaktion in Folge verschiedener auslösender Ereignisse wie z.B. Verbrennung, Trauma oder Pankreatitis definiert, wobei mindestens 2 der folgenden Kriterien erfüllt sein müssen:

- a) Fieber ( $> 38^{\circ}\text{C}$ ) oder Hypothermie ( $< 36^{\circ}\text{C}$ )
- b) Maschinelle Beatmung oder Zeichen der respiratorischen Insuffizienz während der Spontanatmung (Atemfrequenz  $> 20/\text{min}$  oder  $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$ )
- c) Tachykardie (Herzfrequenz  $> 90 \text{ Schläge/min}$ )
- d) Leukozytose ( $> 12.000 \text{ Zellen}/\mu\text{l}$ ) oder Leukopenie ( $< 4.000 \text{ Zellen}/\mu\text{l}$ ) oder Linksverschiebung ( $> 10 \% \text{ unreife Zellen}$ )

#### Sepsis

Sepsis wird als eine systemische Entzündungsreaktion in Folge einer Infektion definiert (SIRS + Infektion = Sepsis). Unter einer Infektion versteht man die lokale Entzündungsreaktion gegenüber Mikroorganismen oder die Invasion von normalerweise sterilem Gewebe mit Mikroorganismen.

#### Schwere Sepsis/schweres SIRS

Sepsis oder SIRS mit begleitender Organdysfunktion, Hypoperfusion oder Hypotension. Zeichen der Hypoperfusion können u.a. sein: Laktatazidose, Oligurie oder ein akut veränderter Bewusstseinszustand.

#### Sepsis/SIRS- induzierte Hypotension

Ein systolischer Blutdruck  $< 90$  mmHg oder ein Blutdruckabfall von  $\geq 40$  mmHg vom Ausgangswert, wobei andere Ursachen der Hypotension ausgeschlossen werden.

#### Septischer Schock / SIRS mit Schock

Eine Unterkategorie der schweren Sepsis/SIRS mit Hypotension und Organdysfunktion trotz adäquater Volumensubstitution. Patienten, die während der Katecholamintherapie einen normalen Blutdruck aufweisen, erfüllen das Kriterium des septischen Schocks.

#### Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS)

Nachweis von Organdysfunktionen, wobei zur Aufrechterhaltung der Homöostase therapeutische Interventionen erforderlich sind.

#### 4. Epidemiologie und Letalität

Die schwere Sepsis zählt zu der häufigsten Todesursache auf nicht-kardiologischen Intensivstationen. Zahlen über Inzidenz und Letalität differieren in Abhängigkeit von den jeweiligen Definitionen und den berücksichtigten Hauptdiagnosen von Meldestatistiken. Im Bericht des ‚Centers of Disease Control‘ (CDC) [70] über die Haupttodesursachen in den USA rangiert die ‚Septikämie‘ im Jahr 2000 mit 31.000 Todesfällen auf Platz 10, 1997 belegte sie noch Platz 13 [71]. Mehr als doppelt so viele Patienten sind an einer getrennt ausgewiesenen Influenza oder Pneumonie verstorben (Rang 7); berücksichtigt man weiterhin die Dunkelziffer schwerer Infektionen im Rahmen maligner Erkrankungen (Rang 2), dürfte die Inzidenz der schweren Sepsis erheblich höher anzusiedeln sein.

In einer großen epidemiologischen Studie mit über 6 Millionen Patienten, die 1995 in 7 amerikanischen Bundesstaaten in Krankenhäusern behandelt wurden, wird die Inzidenz der schweren Sepsis mit 751.000 Fällen pro Jahr, entsprechend 3/1000 Einwohner und 2,26 Prozent aller Krankenhauspatienten ausgewiesen [72]. Mit einer Letalitätsrate von 28,6 Prozent verstarben ca. 215.000 Patienten an einer schweren Sepsis, ebenso viele wie an einem akuten Myokardinfarkt. Inzidenz und Letalität korrelierten mit dem Alter und betrugen bei Kindern 0,2/1000 und 10 Prozent und bei über 85-jährigen 26,2/1000 und 38,4 Prozent. Die durch eine schwere Sepsis verursachten jährlichen Kosten betrugen fast 17 Milliarden US-Dollar, über 22.000 Dollar pro Patient. Eine Kostenanalyse in drei deutschen Intensivstationen ergab bei Patienten mit schwerer Sepsis vergleichbare Fallkosten von ca. 23.000 Euro [73].

Die Inzidenz der schweren Sepsis wird in Deutschland auf 44.000 bis 95.000 pro Jahr geschätzt [73]. Infolge der bekannten demographischen Entwicklung, der Zunahme invasiver Maßnahmen bei Intensivpatienten, der Zunahme multi-resistenter Mikroorganismen und immunkomprimierter Patienten durch Transplantation, AIDS und andere Risikofaktoren, ist insbesondere in den Industrieländern mit einem weiteren Anstieg der Fälle zu rechnen. In den letzten 10 Jahren hat die Inzidenz der Sepsis um fast 140 Prozent zugenommen (CDC). Neuere Statistiken gehen von einer jährlichen

Steigerung von 1,5 Prozent aus [72]. In einer prospektiven epidemiologischen Erhebung bei 3.707 Patienten erfüllten 68 Prozent der Patienten bei Aufnahme auf eine Überwachungs- oder Intensivstation mindestens 2 SIRS-Kriterien. Im weiteren Verlauf entwickelten 26 Prozent der SIRS-Patienten eine Sepsis, 18 Prozent eine schwere Sepsis und 4 Prozent einen septischen Schock. Mit der Progression von der Sepsis zum septischen Schock nahm die Anzahl der Organversagen zu, der Nachweis positiver Blutkulturen stieg von 17 auf 69 Prozent an, und die Letalitätsrate stieg von 7 (SIRS) über 16 bis 20 Prozent bei einer Sepsis bzw. schweren Sepsis auf 46 Prozent beim septischen Schock [74].

Die hohe Letalitätsrate des septischen Schocks hat sich trotz der Zunahme therapeutischer Optionen in den letzten Jahrzehnten nicht wesentlich verbessert. In einem systematischen Review, in dem 131 Publikationen zwischen 1958 und 1997 mit über 10.000 Patienten analysiert wurden, betrug die durchschnittliche Letalitätsrate über den gesamten Zeitraum 49,7 Prozent und in den 90er Jahren 40 bis 45 Prozent [75]. Patienten mit einer nachgewiesenen Bakteriämie hatten eine höhere Letalitätsrate, wobei Gram-positive Infektionen bis 1980 von 10 auf über 30 Prozent bis 1997 anstiegen. Standen früher mehr abdominale Infektionen im Vordergrund, so hat sich seit Anfang der 80er Jahre das Spektrum zugunsten pulmonaler Infektionen verschoben.

## 5. Historischer Rückblick über Corticosteroide

Die anatomische Entdeckung der Nebenniere erfolgte erst 1564 durch den römischen Anatomen Bartholomeus Eustachius (1520-1570), der die Nebenniere als *glandulae quae renibus incumbunt* beschrieb – ihre Funktion war unbekannt [76]. Es dauerte drei Jahrhunderte bis sie entdeckt wurde, zwischenzeitlich bediente man sich spekulativer Hypothesen, etwa der des Anatomen Adrianus Spigelius (1570-1625), die Nebenniere diene als Platzhalter zwischen Niere und Zwerchfell. Thomas Addison (1793-1860) beschrieb 1855 erstmals das nach ihm benannte Krankheitsbild und wies den Nebennieren eine lebenserhaltende Funktion zu; er hatte bei Verstorbenen als hauptsächliche Todesursache die Zerstörung der



Nebenniere festgestellt. Diese Behauptung stieß zunächst auf wenig Verständnis. Noch zwei Jahre nach dem Tod von Addison fand der Pathologe Rudolf Virchow (1821-1902), dass ihm kaum je etwas Unlogischeres vorgekommen sei als Addisons Ansicht. In einem verbreiteten Anatomielehrbuch fand sich bis zur Jahrhundertwende der Satz: „Die unbekannte Funktion der Nebennieren sichert dieses Organ vor lästigen Nachfragen in der Heilswissenschaft!“

Dessen ungeachtet mehrten sich die Erkenntnisse. Die anatomische Zweiteilung der Nebenniere in Mark und Rinde wurde bereits 1856 von Rudolph Albert von Koelliker (1817-1905), und der Nachweis der Rinde als das eigentlich lebensnotwendige Teil des Organs 1903 von Artur Biedl (1869-1933) beschrieben. 1894 konnte als erstes Hormon Epinephrin (Adrenalin) aus dem Nebennierenmark isoliert werden, drei Jahre später war die Struktur entschlüsselt und 1901 erfolgte die synthetische Herstellung. Während Adrenalin zur Behandlung des M. Addison nicht eingesetzt werden konnte, erwies sich die Anwendung von tierischen Nebennierenrindenextrakten als lebensrettend. Die Extraktionsverfahren wurden verfeinert, und das zumindest von Adrenalin gereinigte ‚Cortin‘ galt bis in die 40er Jahre als Therapeutikum der Wahl bei M. Addison.

Den Biochemikern Edward C. Kendall (1886-1972), Oskar Wintersteiner (1898-1971) und Tadeusz Reichstein (1897-1996) gelang Anfang der 30er Jahre unabhängig voneinander der Nachweis von 17-hydroxy-11-dehydrocorticosteron, dem späteren ‚Cortison‘, in der Nebennierenrinde. Das physiologisch wirkende ‚Cortisol‘ wurde 1937 von Reichstein beschrieben. Die Extraktion von Cortison aus tierischen Nebennieren blieb jedoch mühsam und war wenig ertragreich. Nebennieren von 20.000 Rindern waren für die Produktion von 1kg Cortison erforderlich. Die synthetische Herstellung und pharmazeutische Zubereitung von Cortison gelang erst 1947 durch die Firma Merck. Bis zu diesem Zeitpunkt war die Verwendung von Cortison Patienten mit M. Addison vorbehalten, und Erkenntnisse über das eigentliche Potential dieser Hormone blieben somit unentdeckt. Bereits Anfang der 40er Jahre spekulierte der Rheumatologe Philip S. Hench (1896-1965), der zusammen mit Kendall an der Mayo-Klinik in Rochester, Minnesota arbeitete, über einen möglichen Einsatz von Cortison bei rheumatoider Arthritis. Hintergrund waren

Remissionen bei Rheumatikern während einer Gelbsucht oder einer Schwangerschaft. Vermutet wurde ein körpereigenes Hormon – Cortison.

Am 26. Juli 1948 wurde Mrs. G. mit einem akuten Gelenkrheumatismus in die Klinik aufgenommen. Nach dem Scheitern der herkömmlichen Therapie wurde am 21. September die Therapie mit Cortison eingeleitet. Die bis dato Bettlägerige konnte am dritten Tag fast schmerzfrei aufstehen und sich nach einer Woche einen mehrstündigen Stadtbummel unternehmen. Die von Hench aufgestellten Hypothesen bezüglich dem Ikterus und der Gravidität waren zwar falsch, dennoch, die Entdeckung der antiinflammatorischen Wirkung von Cortison war eine medizinische Sensation und Zäsur. Das u.a. von Hans Selye (1907-1982) propagierte Stressmodell mit Cortison als potenzierenden Faktor musste grundlegend revidiert werden [77]. Cortison war entzündungshemmend, es reduzierte die endogene Stressreaktion. Die Erstbeschreibung der therapeutischen Wirkung von 1949 hat bis heute nichts an Gültigkeit verloren [78]:

- Klinischer Effekt nach wenigen Tagen
- Dosisabhängige Wirkung
- Abnahme der Blutsenkung bei klinischer Besserung
- Rebound nach Beendigung der Therapie
- Unerwünschte Nebenwirkungen bei längerer Therapie.

1950 erhielten Kendall, Hench und Reichstein für ihre Entdeckungen im Zusammenhang mit den Nebennierenrindenhormonen den Nobel-Preis für Medizin.

## **6. Pharmakodynamik**

Der wesentliche Wirkmechanismus von Glucocorticoiden basiert auf der Regulation der Proteinsynthese auf Transkriptionsebene (genomische Wirkung) [79-81]. GC-Rezeptoren gehören wie die Rezeptoren für Östrogene, Androgene oder Aldosteron zur ‚superfamily of nuclear hormone receptors‘, deren Aktivierungszustand von der Hormonbindung abhängt, es sind Liganden-abhängige Transkriptionsfaktoren. Der inaktivierte GR ist Teil

eines Rezeptorkomplexes, bestehend aus dem GR, 2 Molekülen ‚heat shock protein‘ (HSP) 90, einem 59 kDa Immunophilin-Protein und anderen inhibitorischen Proteinen. HSP 90 wirkt als ein molekularer ‚chaperone‘, der die Translokation des GR in den Zellkern verhindert [82]. Der durch die Assoziation mit den HSP inaktivierte Rezeptorkomplex ist vorwiegend im Cytoplasma lokalisiert, ein kontinuierlicher Austausch nicht aktivierter Rezeptoren zwischen Cytoplasma und Zellkern wird durch unterschiedliche HSP-Konstellationen reguliert [83]. Als lipophile Steroide können GC die Zellmembran leicht durchdringen und an den inaktiven GR binden. Durch die Hormonbindung werden eine Konformationsänderung des Rezeptorkomplexes mit Dissoziation der HSP und die Translokation des nun aktivierten GC-GR in den Zellkern ausgelöst. Im Zellkern modulieren GC-GR-Komplexe die Transkription durch zwei unterschiedliche Mechanismen. Der eine Weg führt über die Bindung aktivierter GC-GR-Dimerkomplexe an spezifische DNA-Sequenzen, den ‚glucocorticoid response elements‘ (GRE), in der Promotor-Region GC-sensibler Gene.

Proinflammatorische Zytokine wie IL-1 $\beta$  oder TNF- $\alpha$  verstärken die Interaktion von GC-GR mit GRE (negative Feedback-Hemmung) [84]. Die Interaktion führt zu einer Aktivierung der RNA-Polymerase II und Transkription entweder durch direkten Kontakt aktivierter Rezeptoren mit den GRE oder indirekt über ein ‚bridging‘ mit Hilfe von Cofaktoren (z.B. Steroid-Rezeptor Coactivator 1). Durch die Bindung an positive GRE wird die Transkription stimuliert (z.B. Lipocortin 1). Über negative GRE supprimieren GC die Synthese verschiedener Proteine, wie z.B. den ACTH-Präkursor Proopiomelanocortin (POMC) [85].

Neben dieser ‚klassischen‘, direkt DNA-abhängigen Regulation der Proteinsynthese hemmen GC die Synthese vieler Entzündungsmediatoren und Adhäsionsmoleküle über Interaktionen des GC-GR-Komplexes mit verschiedenen Transkriptionsfaktoren. Beispiele hierfür sind die Synthesehemmung der Collagenase [86], IL-2 [87], oder IFN- $\gamma$  [88] durch Interaktion des GC-GR-Komplexes mit AP-1. AP-1 ist ein dimerer Transkriptionsfaktor, bestehend aus *Jun*- und *Fos*-Proteinen, dessen Aktivität durch Zytokine und Wachstumsfaktoren über eine Proteinkinase beeinflusst wird [89]. GC-GR-

Komplexe hemmen AP-1 durch direkte Protein-Protein-Interaktionen. Ein vergleichbarer Wirkmechanismus liegt der hemmenden Wirkung von GC auf den Transkriptionsfaktor NF- $\kappa$ B zugrunde [90-92]. Entgegen der ursprünglichen Hypothese, dass aktivierte GR die Translokation von Transkriptionsfaktoren hemmen, belegen neuere Untersuchungen, dass die Inhibition auf Transkriptionsebene nach Bindung von AP-1 oder NF- $\kappa$ B an die DNA stattfindet [93].

NF- $\kappa$ B nimmt in der Regulation inflammatorischer Prozesse eine Schlüsselstellung ein. Die Hemmung von NF- $\kappa$ B ist ein wesentlicher Faktor für die Vermittlung der antiinflammatorischen und immunsuppressiven Wirkung von GC [80-82,92]. In inaktiver Form ist NF- $\kappa$ B im Cytoplasma an das Inhibitorprotein I $\kappa$ B gebunden. Auslösende Stimuli für eine NF- $\kappa$ B Aktivierung sind u.a. TNF- $\alpha$  oder IL-1 $\beta$ . Nach Abspaltung des phosphorylierten I $\kappa$ B transloziert das aktivierte NF- $\kappa$ B als Heterodimer, bestehend aus den Proteinen p65 (relA) und p50, in den Zellkern und induziert über spezifischen DNA-Bindungsstellen die Proteinsynthese. NF- $\kappa$ B-abhängige Mediatoren sind u.a. TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8, NO-Synthase, COX-2, ICAM-1 und Wachstumsfaktoren (M-CSF, GM-CSF) [92]. GC hemmen zudem NF- $\kappa$ B durch Induktion der Synthese von inhibitorischem I $\kappa$ B. Zusätzlich wird die Degradation von I $\kappa$ B durch die GC-induzierte Synthese von IL-10 und Suppression von TNF- $\alpha$  gehemmt [94-96]. Einige Daten weisen darauf hin, dass die Induktion von I $\kappa$ B $\alpha$  und Interaktion mit NF- $\kappa$ B eher für später einsetzende und länger anhaltende immunsuppressive Effekte verantwortlich sind, jedoch nicht frühe (< 2 Stunden) suppressive Effekte von GC erklären können [97]. Neben den genomischen sind nicht-genomische Effekte von Bedeutung. GC modulieren die Immunreaktion posttranskriptionell (mRNA-Stabilität), translationell (Protein-Biosynthese) und posttranslationell (z.B. Protein-Degradation/-Sekretion). Entsprechende Mechanismen wurden für verschiedene Mediatoren nachgewiesen, z.B. COX-2, TNF- $\alpha$ , GM-CSF, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, and IFN- $\gamma$  [97].

## 7. Corticosteroide in der Sepsis

Die zentrale Stellung von Cortisol als Stresshormon bildet seit Jahrzehnten die pathophysiologische Grundlage für unterschiedliche Therapiekonzepte, schwere Infektionen mit GC zu behandeln. Grundlegend gegensätzliche Vorstellungen über die Physiologie der NNR-Hormone, verschiedene Dosierungsregime und Unterschiede im Zeitpunkt und der Dauer der Applikation von GC, ließen der Wirksamkeit dieser Therapiekonzepte in tierexperimentellen und klinischen Studien jedoch ganz unterschiedliche Bewertungen zukommen [98].

In den 30er Jahren schrieb man der Nebennierenrinde auf Grund klinischer und histopathologischer Beobachtungen eine Schlüsselstellung in der Resistenz gegenüber Intoxikationen, Infektionen und Schockzuständen zu [99]. Zahlreiche Berichte wiesen auf einen Zusammenhang zwischen einer Störung der Nebennierenrindenfunktion und delitären Verläufen bei Verbrennung, Lebensmittelvergiftung, Peritonitis, Malaria, Diphtherie, Gasbrand oder Streptokokkeninfektionen hin. Oft fanden sich bei Autopsien Ödeme, fokale Nekrosen und ein Schwund lipoiden Gewebes in der NNR [99]. Der Verlust der NNR-Funktion galt als eine der Ursachen für post-operative und post-traumatische sekundäre Hypotensionen. Akute NNR-Nekrosen bei Meningokokkensepsis, einhergehend mit Schock, waren nach der Erstbeschreibung von Waterhouse und Friderichsen seit Jahren bekannt [100,101]. Parallelen bestanden zwischen einem septischen Schock und einer Addison-Krise, adrenaletomierte Tiere und Patienten mit M. Addison waren vermehrt anfällig für Infektionen und Stress.

Die Therapie mit NNR-Extrakten und später Cortison verhinderte Infektionen oder begünstigte deren Verlauf. Die NNRI galt als Mitursache für das Auftreten schwerer Infektionen, die Substitution mit NNR-Extrakten stärkte die Infektabwehr [99]. Unterstützung fanden diese Hypothesen in der von Hans Selye beschriebenen Stressreaktion, einer unspezifischen Alarmreaktion des Organismus gegenüber unterschiedlichen physischen und psychischen Noxen. Zentrales Element der Stressreaktion ist die Hypophysen-NNR-Achse und die Produktion von GC und Mineralocorticoiden, die der Stärkung der Abwehr gegenüber den Stressoren dienen [77].

Eine Überreaktion des Stresssystems wurde als krankheitsauslösendes Element angesehen. In dem als ‚general adaptation syndrome‘ bezeichneten Modell reagierte der Organismus auf unterschiedliche Noxen uniform mit drei aufeinanderfolgenden Phasen: 1) Schock und Reaktion des Körpers mit Gegenschock, 2) Zunehmende Widerstandsfähigkeit des Körpers mit optimaler Anpassung und 3) Erschöpfung und Verlust der Anpassungs- und Widerstandsfähigkeit.

Chronische Erkrankungen, wie z.B. rheumatoide Arthritis oder Collagenosen entstanden als ‚diseases of adaptation‘ durch Interaktionen zwischen Noxe und endokriner Reaktion, d.h. Krankheiten wurden durch eine Überaktivität der NNR ausgelöst. Demnach sollte eine Therapie mit ACTH oder GC die Symptomatik einer rheumatoiden Arthritis verstärken – Selye verkannte damit, wie sich erst 1949 zeigen sollte, grundlegend Ursache und Wirkung der NNR-Aktivierung [102].

Bis 1950 war in experimentellen und klinischen Studien, zur Stärkung der Abwehr, Kreislaufstabilisierung und zur Linderung der Symptomatik, die Gabe von ACTH oder NNR-Extrakten ein gängiges therapeutisches Konzept. In einem Histamin-Schock-Modell bei Ratten beobachteten Perla und Mitarbeiter eine Kreislaufstabilisierung bei zusätzlicher Kochsalzinfusion, besonders wenn diese prophylaktisch vor dem Schock erfolgte [99]. Die Wirkung wurde Desoxycorticosteron, dem späteren Aldosteron, zugeschrieben; bei Patienten, die bereits Tage vor der Operation mit diesem Hormon, Kochsalzzufuhr und Infusionen behandelt wurden, konnten postoperative Hypotensionen vollständig vermieden werden. Günstig wirkte sich die Gabe von NNR-Extrakten auch auf Patienten mit Typhus, Paratyphus, grippalen Infekten oder Sinusitis aus, eine Kombination mit Vitamin C erschien vorteilhaft.

In einer klinischen Studie bei 17 Patienten mit radiologisch verifizierter Bronchopneumonie konnte durch die tägliche Gabe von ‚Cortin‘ in Kombination mit proteinreicher Ernährung, Vitaminen und ausreichender Salz- und Flüssigkeitszufuhr der Krankheitsverlauf günstig beeinflusst werden: Abnahme der subjektiven Beschwerden, Kreislaufstabilisierung, Appetitzunahme und Verkürzung der Rekonvaleszenzzeit waren bei fast

allen Patienten zu verzeichnen; nur ein Patient verstarb [99]. Durch die NNR-Hormone konnte die klinische Symptomatik deutlich abgeschwächt werden, entsprechend dem Schutzkonzept des Organismus vor der Stressreaktion.

Eine entscheidende Wende im Verständnis der GC-Wirkung wurde erst durch die Einführung von ‚Cortison‘ als antiinflammatorische Substanz durch Kendall, Hench und Reichstein 1949 ausgelöst (s. I.5). Die entzündungshemmende und fiebersenkende Wirkung ließ Cortison nun als das ideale Medikament zur Bekämpfung von Infektionen erscheinen. Unvereinbar blieben jedoch für viele Untersucher vermeintliche Gegensätze: Einerseits sollten GC vor Infektionen schützen, d.h. Stress bzw. die Reaktion gegen eine Entzündung wurden gestärkt und unterstützt, andererseits hemmten GC inflammatorische Reaktionen und damit entscheidende Komponenten der Infektabwehr. Es wurde ein pharmakodynamisches Modell entwickelt, die Stressreaktion potenzierenden Effekte wurden der *physiologischen* Wirkung zugeschrieben, antiinflammatorische Effekte dagegen als ein *pharmakologisches* Phänomen betrachtet [102].

Das Sepsismodell der 50er Jahre verstand die Entzündung als lokal begrenzte Reaktion auf Bakterien, deren Toxine systemische Symptome hervorrufen; bei Patienten im Schock wurde eine NNR-Insuffizienz angenommen [98]. Die Therapie mit GC diente der lokalen Entzündungshemmung, dem Schutz vor bakteriellen Toxinen und der Hormonsubstitution bei Schock. Die Beeinflussung der Entzündungsreaktion durch Cortison galt neben den Antibiotika als eine der bedeutendsten Entdeckung auf dem Gebiet der Infektiologie, insbesondere wurden neue experimentelle Perspektiven zur Erforschung von Immunreaktionen, Infektabwehr und Gewebeschädigung durch Mikroorganismen eröffnet [103].

Innerhalb von nur zwei Jahren nach Entdeckung der antiinflammatorischen Wirkung erschienen hunderte von experimentellen und klinischen Studien über die Wirkung von Cortison oder ACTH bei unterschiedlichsten Infektionen und anderen Erkrankungen [103,104]. Ermutigt durch die antiinflammatorischen Effekte von Cortison bei rheumatischem Fieber wurde 1950 die erste Placebo-kontrollierte randomisierte Studie im Rahmen einer Streptokokkenepidemie durchgeführt [105]. 87 Patienten mit akuter Tonsillitis

und Pharyngitis wurden über einen Zeitraum von 6 Tagen nach Ausbruch der Infektion mit 100-200 mg Cortisonacetat pro Tag behandelt, 87 Kontrollpatienten erhielten Placebo. Entgegen den Erwartungen wurden durch Cortison weder die klinische Symptomatik noch die Inzidenz von rheumatischem Fieber oder anderer Komplikationen beeinflusst – in der Verumgruppe war die Fieberperiode sogar verlängert. Auch Untersuchungen bei Tuberkulose rieten zur Vorsicht. Mit Cortison vorbehandelte Kaninchen entwickelten viermal so viele Tuberkeln als die Kontrollen, auch fand sich eine wesentlich größere Anzahl lebender Bazillen in der Lunge. Zahlreiche tierexperimentelle und klinische Untersuchungen zeigten, dass Cortison die Infektanfälligkeit, Mortalitätsrate, Ausbreitung einer akuten oder Reaktivierung einer latenten Tuberkulose ungünstig beeinflusste [104,106]. Demgegenüber stand eine oft beeindruckende Verbesserung der klinischen Symptomatik bei unterschiedlichen Infektionen, die zu einer nicht selten kritiklosen Anwendung von GC führte. Damit einhergehend häuften sich Berichte über mögliche Nebenwirkungen, insbesondere die Hemmung der Infektabwehr und Reaktivierung bzw. die Zunahme von Infektionen mit Plasmodien, Pneumokokken, Staphylokokken und Pilzen sowie die Verschleierung lokaler und systemischer Entzündungszeichen [104]. Als Ursachen der Infektabwehrschwäche wurden diskutiert: Entzündungshemmung, Lymphopenie, Synthesehemmung der Akutphase-Proteine und Antikörper, eine negative Stickstoffbilanz und die Beeinträchtigung des retikulo-endothelialen Systems [103,104].

Die Furcht vor möglichen Nebenwirkungen, neue therapeutische Optionen durch Antibiotika und antiinflammatorische/-pyretische Substanzen (Acetylsalicylsäure) führten in den Folgejahren zu einer differenzierteren Indikationsstellung für GC. Durch die Einführung von Noradrenalin bestand die Möglichkeit, Cortison als kreislaufstabilisierende Substanz bei Schock zu ersetzen.

Zwei große Übersichtsarbeiten zur Therapie mit NNR-Hormonen bei Infektionskrankheiten kamen Mitte der 50er Jahre zu dem Ergebnis, dass unkomplizierte Infektionen keine Indikation für Cortison darstellen [104,106,107]. Bei schweren Infektionen könne, unter dem Schutz einer Antibiotikatherapie, eine kurzfristige Cortisontherapie in möglichst niedriger



Dosierung bei ausgewählten Fällen den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen. Bei Gram-negativem septischen Schock wurde die Kombination Antibiotika, niedrig dosiertes Cortison, und Noradrenalin empfohlen [106]. GC führten oft zu einer Reduzierung des Vasopressorbedarfs. Die Entscheidung zur supportiven Cortisontherapie folgte pragmatischen und empirischen Erfahrungen, objektivierbare Kriterien zur Diagnose einer relativen NNR-Insuffizienz und der Dauer und Dosierung von Corticosteroiden existierten nicht [107].

Zwei pathophysiologische Konzepte führten in den Folgejahren zu unterschiedlichen Dosierungsempfehlungen. Das eine Konzept ging von der die Infektabwehr unterstützenden Wirkung geringer Mengen von Corticosteroiden aus und empfahl eine physiologische Dosierung zum Ersatz eines relativen Mangels. Die bei septischen Patienten zu beobachtenden erhöhten Cortisolspiegel (s.u.) seien auf eine periphere Blockierung der Hormonwirkung zurückzuführen; durch geringe Mengen exogener Steroide könne der transmembranöse Transport in die Zellen und deren Wirkung verbessert werden [107]. Das andere Konzept stellte die relative NNR-Insuffizienz im septischen Schock wegen folgender Ergebnisse in Frage. Bei Hunden führte die Injektion von Endotoxin zum dosisabhängigen Anstieg der Cortisolsekretion und zu erhöhten Transaminasen als Zeichen der hepatozellulären Schädigung. Eine letale Endotoxindosis hatte eine maximale endogene Cortisolsekretion, vergleichbar den Werten, die nach einem Stimulationstest mit ACTH zu beobachten waren, zur Folge, ohne dass hierdurch jedoch protektive Effekte zu beobachten waren [108]. Die Therapie mit 100 mg Hydrocortison, gefolgt von einer Infusion (200 mg über 6 Stunden), führte dagegen zur deutlichen Reduktion von Organdysfunktionen und der Letalitätsrate.

In einer prospektiven Studie mit 22 Patienten im septischen Schock wurden Cortisol vor und nach ACTH-Stimulation und die Cortisol-Clearance bestimmt. Die Patienten hatten höhere basale Cortisolwerte als gesunde Kontrollen. Moribunde Patienten hatten höhere Cortisolwerte als Überlebende und eine verzögerte Cortisol-Clearance. Histopathologisch fand sich kein Korrelat für eine NNR-Insuffizienz im septischen Schock; auch blieb, unabhängig vom Outcome, die Stimulierbarkeit der NNR erhalten. Man

schlussfolgerte daraus, dass, um einen therapeutischen Effekt zu erzielen, ‚pharmakologische‘ oder ‚supraphysiologische‘ Plasmaspiegel erreicht werden müssten. Dadurch könne der Anteil des nicht proteingebundenen, freien und biologisch wirksamen Cortisols erhöht werden [109]. Auf Grund dieser Ergebnisse und den protektiven Effekten supraphysiologischer Dosierungen von Corticosteroiden in Endotoxinschock-Modellen und einer Studie bei 38 Patienten mit septischen Schock wurden in den folgenden Jahren die Gabe von 500-1000 mg HC für 2 bis 3 Tage und ein Ausschleichen der Therapie empfohlen [110].

In einem systematischen Review analysierten Weitzman und Berger 32 zwischen 1950 und 1971 durchgeführte klinische Studien mit GC bei unterschiedlichen bakteriellen Infektionen [111]. Patienten erhielten bis zu 1000 mg HC oder 160 mg Methylprednisolon täglich über einen Zeitraum von 2 bis 21 Tagen (im Mittel 7 Tage); 22 Studien kamen zu positiven Ergebnissen, 8 Studien zeigten keinen Effekt und bei zwei Studien waren die Ergebnisse negativ. Als limitierende Faktoren in der Interpretation der Ergebnisse wurden Mängel im Studiendesign, insbesondere bei Patienten im septischen Schock, angegeben. Die Autoren forderten für die endgültige Beurteilung des Stellenwerts von GC bei der Sepsis Standards für zukünftige Studien: prospektives, randomisiertes, doppel-blindes Studiendesign, Kontrollgruppen, Berücksichtigung der Schwere der Erkrankung, die Protokollierung von Nebenwirkungen und detaillierte Angaben über Art, Darreichungsform, Menge, Dauer und Zeitpunkt der Gabe von Corticosteroiden.

Ende der 60er Jahre setzte sich die Erkenntnis durch, dass nicht den Mikroorganismen selbst oder deren Toxinen, sondern der überschießenden Aktivierung des Immunsystems und der Produktion proinflammatorischer Mediatoren eine Schlüsselstellung in der Pathogenese von Organschädigungen und dem Schock zukommt [3,98]. Diese neue Sichtweise führte zu einem entscheidenden Wandel der GC-Therapie bei Sepsis. In Endotoxinschock-Tiermodellen beobachtete man dosisabhängig protektive Effekte durch GC [108,112-114]. Die Bolus-Applikation einer letalen Dosis Endotoxin erforderte eine Behandlung mit sehr hohen Dosen von GC entweder vor Endotoxingabe oder in einem kurzen Zeitintervall nach

Endotoxinexposition. Unter der Prämisse, dass die inflammatorische Reaktion, wenn erst einmal angestoßen, unkontrolliert abläuft und durch späte Gaben von GC wenig zu beeinflussen sei, wurde die zuvor übliche supraphysiologische Dosierung mehr als zwanzigfach erhöht und zur Vermeidung von Nebenwirkungen zeitlich begrenzt. Im Tierversuch konnten durch die Gabe von 30 mg Methylprednisolon/kgKG nach einer letalen Dosis Endotoxin die Makro- und Mikrozirkulation und das Outcome deutlich verbessert werden [113,114]. In einer nicht-kontrollierten Studie bei 15 Patienten mit Gram-negativem septischen Schock betrug die Letalitätsrate nach ein- bis zweimaliger Gabe von 30 mg Methylprednisolon/kgKG nur 13 Prozent [115].

1976 veröffentlichte Schumer die erste randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie bei 172 Patienten mit septischem Schock und Bakteriämie, die über einen Zeitraum von 8 Jahren in die Studie eingeschlossen wurden [116]. Die Verumgruppe erhielt 30 mg Methylprednisolon/kg oder 3 mg Dexamethason/kgKG entweder einmalig oder, falls erforderlich, nach vier Stunden als Repetitionsdosis. Durch die hoch dosierte GC-Therapie konnte die Letalitätsrate von 38 Prozent in der Placebogruppe auf 10 Prozent in der Verumgruppe gesenkt werden, ein Ergebnis, das bis heute in keiner anderen Studie reproduziert werden konnte. Kritiker bemängelten u.a. ungenügende Informationen über die hämodynamische Therapie, uneinheitliche Antibiotikaregime und die ungewöhnlich niedrige Letalitätsrate in der Verumgruppe [117].

Zahlreiche experimentelle Befunde lieferten in den 70er und 80er Jahren die rationale Basis für eine hoch dosierte GC-Therapie im septischen Schock. Ein Schwerpunkt bestand in der Erforschung des Kapillarlecksyndroms [118,119], wobei Interaktionen zwischen Granulozyten und Endothelzellen als ein zentrales Element angesehen wurden [120-122]. Ein durch Endotoxin induziertes pulmonales Ödem konnte durch vorherige Leukozytendepletion [120,123] oder Therapie mit hoch dosierten GC bei normaler Granulozytenzahl verhindert werden [124-126]. Als Mechanismen der endothelstabilisierenden Wirkung von GC wurden diskutiert: Hemmung der Granulozyten durch Blockierung der Bindung von chemotaktischem Peptid [127], Inhibition der komplement-abhängigen Aggregation [128], Hemmung

der Sekretion lysosomaler Enzyme und Sauerstoffradikale [129], Hemmung der Expression von ‚tissue factor‘ [130], sowie die Induktion der Synthese eines den Eicosanoidstoffwechsel hemmenden Faktors (Lipocortin) [131] und die Reduktion der Endothelaktivierung durch Sauerstoffradikale [132]. In Bezug auf die hämodynamisch-stabilisierende Wirkung hoch dosierter GC im septischen Schock wurden direkte kardiovaskuläre Effekte durch Steigerung des Herzzeitvolumens, der Koronardurchblutung und Inotropie [133] neben indirekten metabolischen Effekten diskutiert [134]. Beim hämorrhagischen und kardiogenen Schock waren GC unwirksam [135,136].

Ende der 70er Jahre wurde das von Lillehei beschriebene Endotoxin-Bolus-Modell [113], welches eher eine akute Intoxikation als eine Infektion darstellte, von Hinshaw durch eine kontinuierliche LD<sub>100</sub>-Infusion mit lebenden E.Coli-Bakterien ersetzt. Hierdurch erhoffte man sich eine verbesserte Reproduktion hämodynamischer, metabolischer und morphologischer Veränderungen, wie sie bei der humanen Sepsis zu beobachten waren [137]. Tiere überlebten eine letale E.Coli-Infusion, wenn sie noch während der Infusion mit einer Kombination aus hoch dosiertem Methylprednisolon (30mg/kgKG) und einem Aminoglykosid behandelt wurden; die alleinige Therapie mit GC oder Antibiotikum war dagegen unwirksam [137,138]. Durch die kurze Halbwertszeit von Methylprednisolon von 3 bis vier Stunden konnte die Wirkung aufrechterhalten werden, wenn der Bolus-Applikation eine kontinuierliche Infusion bis zu zwölf Stunden folgte [137-139]. Die Wirksamkeit einer Kombinationstherapie von GC und Antibiotika bestätigte sich bei unterschiedlichen Tierspezies mit Gram-negativem septischen Schock [140-143]. Weitere Experimente bei Primaten ergaben, dass auch eine verzögert einsetzende Therapie, 2 bis vier Stunden nach Beginn der E.Coli-Infusion und bei maximal ausgeprägtem septischen Schock, die Letalität deutlich senken konnte [144,145]. Die Wirkung hoch dosierter GC wurde auf die Verbesserung hämodynamischer, metabolischer, endokrinologischer Funktionen und der gesteigerten Phagozytoseleistung zurückgeführt [144].

Basierend auf den tierexperimentellen Ergebnissen und der Studie von Schumer folgten in den 80er Jahren, unter Berücksichtigung der Anregungen von Weitzman und Berger, mehrere klinische Studien mit hoch dosierten GC

bei schwerer Sepsis und septischem Schock [69,146-148]. Dabei wurden 6-12 mg/kgKG Dexamethason oder 30-120 mg/kgKG Methylprednisolon innerhalb von ein bis zwei Tagen appliziert. Bei Patienten mit schwerem Typhus zeigte sich eine signifikante Reduktion der Letalitätsrate [146]. Zwei Studien kamen zu einem negativen Ergebnis [69,148]. In der Studie von Bone [69] entwickelten die mit GC behandelten Patienten signifikant häufiger ein Nierenversagen und hatten eine signifikant höhere Inzidenz von letalen sekundären Infektionen. Länger anhaltende Infektionen unter GC wurden auch in der Studie von Hinshaw beobachtet [148]. In der Studie von Sprung [147] fand sich im Outcome ebenfalls kein Unterschied zwischen Verum und Placebo; durch GC konnte die Schockphase jedoch signifikant verkürzt werden. Dieser Effekt war besonders ausgeprägt, wenn mit der Therapie innerhalb der ersten 4 Stunden begonnen wurde (73 % versus 20 %;  $p < 0,05$ ) und bei Patienten, die mindestens 12 Stunden überlebten (71 % versus 14 %;  $p < 0,05$ ). Zwischen der 133. und 150. Stunde war die Letalitätsrate in der Verumgruppe signifikant niedriger (40 % versus 69 %;  $p < 0,05$ ). Die zeitlich begrenzten Effekte ließen die Autoren spekulieren, dass eine Therapie mit GC über einen längeren Zeitraum von Vorteil sein könnte.

In einer anderen Studie bei Patienten mit septischen Schock führte die kontinuierliche Infusion von 6mg/kgKG Dexamethason über 48 Stunden zu einem signifikanten Anstieg des arteriellen Mitteldrucks; nach Beendigung der GC-Therapie verschwanden die hämodynamischen Effekte vollständig [149].

Auch frühere tierexperimentelle Untersuchungen wiesen darauf hin, dass Dosierung und Dauer der Applikation einen entscheidenden Einfluss auf die Wirkung hatten. Eine Kreislaufstabilisierung konnte bei Hunden im septischen Schock nur während einer kontinuierlichen Infusion von HC (50 mg/kgKG) erreicht werden [113]. In einem Peritonitis-Mäuse-Modell wurden unter einem standardisierten Antibiotikaregime drei Konzentrationen Methylprednisolon entweder als Bolusgabe oder als Repetitionsdosen getestet [142]. Die Gabe von 30 mg/kgKG Methylprednisolon war effektiver als die Gabe von 10 oder 60 mg/kgKG; deutlich konnte die Letalitätsrate gesenkt werden, wenn GC in mehreren Einzeldosen appliziert wurden.

Die hoch dosierte Applikation von GC über einen kurzen Zeitraum blieb jedoch zunächst die bevorzugte Darreichungsform. Ein kritischer Review kam 1991 zu dem Ergebnis, dass die einmalige Bolus-Applikation von 30 mg/kgKG Methylprednisolon innerhalb von 3 bis 4 Stunden nach Beginn eines Gram-negativen septischen Schocks bei nicht neutropenischen Patienten die Letalitätsrate möglicherweise reduzieren könne. Bei einmaliger Gabe sollten GC das Risiko für Infektionen nicht erhöhen [117].

Bereits Mitte der 80er Jahre veränderte sich das Bild der Wirkungsweise von GC. In einer wegweisenden Übersichtsarbeit wurde ein umfassendes Konzept vorgestellt, welches die vermeintlichen Gegensätze einer physiologischen und pharmakologischen Wirkung von GC vereinte [102]. Als entscheidend wurde hierbei die Funktion von GC-Rezeptoren als ubiquitäre Vermittler der GC-Wirkungen angesehen, die eine gleichgerichtete und dosisabhängige, anstatt einer gegensätzlichen Wirkungsweise vermuten ließen. Dieses Konzept impliziert, dass GC den Organismus vor den durch den Stress oder Infektion ausgelösten Reaktionen schützen. Durch die antiinflammatorische und immunsuppressive Wirkung nimmt die endogene GC-Synthese eine zentrale Stellung in der Regulation der Homöostase und der Protektion des Organismus vor überschießenden Entzündungsreaktionen ein.

Im aktuellen Stressmodell derselben Arbeitsgruppe werden drei wesentliche Konzepte berücksichtigt [92]: die von Selye postulierte Verstärkung der Stressreaktion durch GC, die nach Ingle für eine Stressreaktion erforderlichen basalen Cortisolspiegel und die von Munck als zentrales Element angesehene, das Immunsystem hemmende und die Homöostase erhaltende Wirkung von GC. Demnach modulieren GC die Stressreaktion durch ‚permissive‘, ‚supprimierende‘, ‚stimulierende‘, oder ‚präparative‘ Eigenschaften. In Analogie zu einer militärischen Reaktion gegenüber einem Angriff von außen besteht die Sofortreaktion in der Wirkung von Katecholaminen und Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH). Unterstützt wird die Sofortreaktion durch die sogenannte ‚permissive‘ Wirkung von GC, welche die Gegenreaktionen ermöglicht und aufrechterhält. Die ‚permissive‘ Wirkung gehört zur ‚Grundausstattung der Armee‘ und ist zum Zeitpunkt des Angriffs schon vorhanden (‚Sofortige Verteidigung‘ – Kardiovaskuläre

Stressreaktion). ‚Stimulierende‘ Wirkungen verstärken die ‚permissiven‘ Eigenschaften von GC und damit die primäre Stressreaktion (‚Reservisten einberufen‘ – Gluconeogenese). ‚Suppressive‘ Eigenschaften von GC schützen vor Selbstzerstörung und ‚friendly fire‘ (‚Angriff stoppen‘ – Hemmung des Immunsystems) und ‚präparative‘ Eigenschaften entsprechen einer langfristigen Strategieplanung (‚Ausbau der Versorgung‘ – Glykogenspeicher anlegen). Während für die meisten ‚permissiven‘ Wirkungen basale Cortisolspiegel ausreichen, erfordern ‚stimulatorische‘, ‚supprimierende‘, und ‚präparative‘ Wirkungen erhöhte Cortisolspiegel [92].

Mitte der 90er Jahre wurde die Therapie der Sepsis mit hoch dosierten GC in zwei Metaanalysen erneut kritisch beurteilt [150,151]. In der Arbeit von Lefering entsprachen 10 von 49 Studien definierten Qualitätskriterien randomisierter kontrollierter Studien [69,116,147-149,152-156]. Die in den ersten 24 Stunden applizierte Dosis an GC betrug hierbei bis zu 42 g HC-Äquivalenten. Die Gesamtdifferenz der Letalitätsraten zwischen Verum und Placebo betrug -0,2 Prozent (95% CI: -9.2,8.8) und ließ damit keinen signifikanten Effekt erkennen. Patienten mit Gram-negativen Infektionen hatten jedoch ein gering besseres Outcome als Patienten mit Gram-positiven Infektionen. Die Inzidenz von Komplikationen wie Hyperglykämie, sekundäre Infektionen und gastrointestinale Blutungen wurde durch GC nicht erhöht. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass eine Therapie mit hoch dosierten GC im septischen Schock nicht gerechtfertigt sei. In der Arbeit von Cronin wurden von 124 Publikationen 9 berücksichtigt [69,116,147-149,152-155]. In dieser Analyse erhöhten GC die Gesamtleblichkeitsrate (RR: 1.13; 95% CI: 0.99,1.29) und die Letalitätsrate bei Patienten mit septischem Schock (RR: 1.07; 95% CI: 0.91,1.26). Studien mit den höchsten Qualitätsstandards zeigten ein erhöhtes Risiko der Verumgruppe; das Risiko sekundärer Infektionen wurde durch die Therapie mit GC erhöht (RR: 1.70; 95% CI: 0.7,4.12). Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass eine Therapie mit hoch dosierten GC bei Sepsis und septischem Schock kontraindiziert sei. Eine Studie zeigte eine höhere Inzidenz von Nieren- und Leberschäden unter hoch dosierten GC [157].

Die negativen Ergebnisse der Studien der 80er Jahre mit hoch dosierten GC und die negativen Metaanalysen führten bei vielen Intensivmedizinerinnen in den

90er Jahren zu einer generellen Ablehnung der Therapie mit GC bei Patienten mit Infektionen und Sepsis. Eine Option blieben GC bei speziellen Indikationen: Meningitis bei Kindern [158,159], Thyphus [146], *Pneumocystis carinii*-Pneumonie bei AIDS [160] und das späte fibroproliferative Stadium eines akuten Lungenversagens (ARDS) [161]. Eine Renaissance erlebten GC erst Anfang der 90er Jahre durch die Wiedereinführung des Therapiekonzepts der 50er und 60er Jahre (s.o.), mit wesentlich niedrigeren Dosierungen den relativen Cortisolmangel im septischen Schock zu behandeln.

## **8. Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse**

Die HHNNR-Achse und das sympathische Nervensystem sind wesentlich an der Aufrechterhaltung der Homöostase während Stresssituationen beteiligt [162]. Das Stress-System reagiert auf verschiedene circadiane, neurosensorische, limbische und inflammatorische Zytokine wie  $\text{TNF-}\alpha$ , IL-1 $\beta$  oder IL-6 [162,163]. Die Aktivierung führt zur Steigerung der Vigilanz, von Fluchtreflexen und der Schmerztoleranz und zur Abnahme von Hunger und Libido, das kardiovaskuläre System wird aktiviert, Immunreaktionen werden gehemmt. Zentrale Neurotransmitter kontrollieren und regulieren die Stressreaktion; grundlegendes Prinzip ist hierbei eine autoregulatorische negative Feedback-Hemmung auf unterschiedlichen Ebenen. Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) und noradrenerge Neurone potenzieren sich in ihrer Wirkung gegenseitig; serotonerge und cholinerge Neurone stimulieren die Sekretion von CRH, Noradrenalin und Vasopressin;  $\gamma$ -Aminobuttersäure, Benzodiazepine und Opoide wirken dagegen supprimierend. CRH induziert die Sekretion der von dem Präcursor Proopiomelanocortin abstammenden Endorphine, ACTH und dem Menalozyten-stimulierenden Hormon (MSH). Die hypophysäre ACTH-Sekretion wird durch Arginin-Vasopressin und Endothelin unterstützt, das atriale natriuretische Hormon wirkt hemmend [164,165]. Die CRH-Sekretion unterliegt einem stündlich pulsatilen und circadianen Rhythmus mit einem Morgenhoch und einem Abendtief [162,166]. Unter Stress nehmen die Pulsamplituden von CRH, ACTH und Cortisol zu. Infektionen, Trauma, Verbrennungen und Operationen lassen die



Cortisolproduktion proportional zur Schwere des Insults bis um das sechsfache ansteigen [167-169]. Hohe Cortisolspiegel sind auch darauf zurückzuführen, dass bei Intensivpatienten und im Schock die Feedback-Inhibition gestört [170] und die Clearance von Corticosteroiden reduziert ist [109].

Bei Gesunden liegen die morgendlichen basalen Cortisolwerte zwischen 6 und 24 µg/dl. Werte < 3 µg/dl sind pathognomonisch für eine absolute NNR-Insuffizienz, Werte > 19 µg/dl schließen unter normalen Bedingungen eine NNR-Insuffizienz aus [171]. Liegt der Spitzenwert nach Stimulation mit 250 µg ACTH über 18 µg/dl und beträgt der Cortisolanstieg nach Stimulation > 9 µg/dl, ist unter Nicht-Intensivbedingungen von einer adäquaten NNR-Funktion auszugehen. Basale Werte < 10 µg/dl [172] oder < 11 µg/dl [173] und Spitzenwerte < 18 µg/dl [172] nach Stimulation sprechen für eine absolute NNR-Insuffizienz. Eine absolute NNR-Insuffizienz bei kritisch kranken Patienten und Patienten mit Sepsis oder septischem Schock ist selten (0-3%) [109,172-176].

Über die Definition, Inzidenz, Diagnose und Prognose einer relativen NNR-Insuffizienz in der Sepsis und im septischen Schock finden sich uneinheitliche Angaben [177]. Gründe hierfür sind, dass die bei Nicht-Intensivpatienten erhobenen Normwerte für Patienten im septischen Schock nicht repräsentativ sind, d.h. ‚normale‘ oder ‚hochnormale‘ basale Cortisolwerte können Ausdruck einer inadäquaten Stressreaktion sein; auch sind die Angaben für Referenzwerte und für die Interpretation von Funktionstests uneinheitlich. Zum Beispiel basiert der für eine normale Stressreaktion angesehene Spitzenwert von Cortisol von > 18 µg/dl [178] auf der maximalen Sekretion von Cortisol nach Stimulation mit 250 µg Corticotropin bei Gesunden [179]. Derzeit werden zur Beurteilung der NNR-Funktion im septischen Schock je nach Untersucher entweder basale Cortisolwerte oder der absolute oder relative Anstieg von Cortisol nach Stimulation mit 1 µg (niedrig dosierter Stimulationstest) oder 250 µg ACTH (hoch dosierter Stimulationstest) sowie verschiedene Schwellenwerte zugrunde gelegt.

Basale Cortisolspiegel sind bei Intensivpatienten und insbesondere bei Patienten mit septischem Schock häufig erhöht und liegen zumeist > 25 µg/dl

(bis 400 µg/dl) [109,172,174,175,179-192]; bei bis zu 50 Prozent der Patienten findet man Cortisolwerte < 20 µg/dl [178,180,182,193]. Die prognostische Bedeutung basaler Cortisolwerte (syn: Stresswerte) wird unterschiedlich bewertet. Die Produktion von Cortisol kann bei Patienten im septischen Schock durch den gestörten circadianen Rhythmus stark fluktuieren und die Interpretation von Einzelbestimmungen beeinträchtigen [194]. Einige Studien fanden erhöhte Cortisolspiegel bei Verstorbenen [174,175], andere Studien fanden keine Korrelation zwischen der Höhe der Cortisolwerte und dem Outcome [172,173,184,191], und einige Untersuchungen fanden eine Korrelation zwischen niedrigen Cortisolwerten (< 12,5 µg/dl) und negativem Outcome [180,181].

Obwohl die Höhe des Cortisolspiegels oft mit der Schwere der Erkrankung korreliert, ist die Festlegung eines absoluten Schwellenwertes, der eine ausreichende Cortisolproduktion widerspiegelt, schwierig [168]. Basale Cortisolwerte, die eine adäquate NNR-Funktion bei kritisch kranken Patienten anzeigen, liegen je nach Untersucher zwischen 10 µg/dl und 34 µg/dl. Einige Untersucher sehen in einem basalen Cortisolwert < 15 µg/dl eine Indikation für eine Substitutionstherapie mit Corticosteroiden [168,172,195-198]. Die Plasmakonzentration von Cortisol lässt nur bedingt Rückschlüsse auf die biologische Wirksamkeit zu, da die Plasmaeiweißbindung an das Corticosteroid-bindende Globulin (CBG) 90 Prozent beträgt und Änderungen der Konzentration oder Bindungsaffinität den ungebundenen Anteil beeinflussen. So nimmt im septischen Schock die Konzentration von CBG und damit die Gesamtbindungs- und Transportkapazität von Cortisol ab; der relative Anteil des freien Cortisols erhöht sich [199,200]. Granulozyten-Elastase degradiert CBG und setzt Cortisol frei, wodurch der Anteil des biologisch aktiven Cortisols erhöht wird [201]. Vergleichbar wirken einzelne inflammatorische Zytokine durch Modulation des Cortisolabbaus oder der Bindungsaffinität des GC-Rezeptors (GR), z.B. erhöht antiinflammatorisches IL-10 die Wirkung von GC durch Steigerung der Rezeptoraffinität [202,203].

Trotz erhöhter Plasmaspiegel kann die Wirksamkeit von Cortisol infolge einer peripheren Cortisolresistenz im septischen Schock beeinträchtigt sein. In vitro führt die Kombination von IL-1, IL-6 und IFN-γ [204], IL-2 und IL-4 [205],

IL-13 [206], oder TNF- $\alpha$  [203] zur Abnahme der Sensitivität mononukleärer Zellen gegenüber GC. Proinflammatorische Zytokine wie IL-1 beeinträchtigen die Funktion von GR durch Hemmung der Translokation und Transkription [207]. Unter Endotoxinexposition nimmt die Bindungsaffinität von GR trotz erhöhter Cortisolspiegel kontinuierlich ab [208]. Monozyten von septischen Patienten werden in vitro unter IL-2-Exposition resistent gegenüber der hemmenden Wirkung von GC [209], und Hyperthermie führte bei Zellen septischer Patienten zur Abnahme der Rezeptorzahl und Bindungsaffinität [210]. Als Ursachen der peripheren Cortisolresistenz wurden zudem Änderungen der Rezeptoraffinität [203,205,209,210] und eine Hemmung der GR-Wirkung durch Komplexbildung von GR mit im Überschuss vorhandenen NF- $\kappa$ B oder AP-1 diskutiert [82,211]. Eine weitere Ursache der GC-Resistenz im septischen Schock könnte auch in der durch Zytokine induzierten Synthese der nicht GC-bindenden  $\beta$ -Isoform des GR liegen, der die GC-bindende  $\alpha$ -Isoform des Rezeptors hemmt und nicht mit Transkriptionsfaktoren interagiert [212-215].

Neben der peripheren Cortisolresistenz wird eine primäre oder sekundäre relative NNR-Insuffizienz (rNNRI) im septischen Schock diskutiert. Im Tiermodell hemmt Endotoxin im NNR-Perfusat direkt die Synthese von Corticosteroiden [107]. Inkubiert man NNR-Zellkulturen mit septischem Plasma [216,217] oder TNF- $\alpha$  [218], nimmt die Synthese von GC ab. Zentral hemmend auf die Sekretion von ACTH wirken TNF- $\alpha$  [219] und Corticostatine, die sich bei Infektion in erhöhter Konzentration im Hypophysenvorderlappen nachweisen lassen [220]. In einer Untersuchung hatten 85 Prozent der Intensivpatienten mit basalen Cortisolspiegeln  $< 25 \mu\text{g/dl}$  erniedrigte ( $< 40 \text{ pg/ml}$ ) ACTH Plasmaspiegel [221]. Die Störung der adrenalen Cortisolsynthese im septischen Schock ist reversibel, was auf eine funktionelle Störung hinweist. Briegel untersuchte die NNR-Funktion von Patienten im septischen Schock und in der Rekonvaleszenzphase [184]. Während sich die basalen Cortisolwerte nicht unterschieden, fiel der Anstieg von Cortisol im Schock mit  $7,7 \mu\text{g/dl}$  gegenüber  $14,7 \mu\text{g/dl}$  nach dem Schock um ca. 50 Prozent niedriger aus ( $p < 0,02$ ).

Angaben über die Inzidenz der rNNRI sind von der verwendeten Definition und dem Patientenkollektiv abhängig und schwanken zwischen null und 77 Prozent [109,186,191,192,195,222]. Barquist untersuchte die Cortisolspiegel bei über tausend chirurgischen Intensivpatienten bei KH-Aufnahme. Eine rNNRI wurde bei basalen Cortisolwerten  $< 15 \mu\text{g/dl}$  und Spitzenwerten  $< 25 \mu\text{g/dl}$  nach Stimulation angenommen. Unter dieser Definition hatten 0,7 Prozent der Patienten bei Aufnahme eine rNNRI; bei Patienten, die länger als zwei Wochen auf der Intensivstation lagen, stieg die Inzidenz auf 6 Prozent an [195]. Bei 40 Patienten im septischen Schock betrug die Inzidenz einer rNNRI bei einem Cortisolwert  $< 18 \mu\text{g/dl}$  nach Stimulation 6,25 Prozent, während 75 Prozent erreicht wurden, wenn ein Cortisolanstieg von  $< 9 \mu\text{g/dl}$  nach Stimulation zugrunde gelegt wurde [172]. Marik untersuchte bei 59 Patienten im septischen Schock mit einem niedrig und einem hoch dosierten ACTH-Stimulationstest die NNR-Funktion und korrelierte die Ergebnisse mit der kreislaufstabilisierenden Wirkung von niedrig dosiertem HC [221]. Eine ‚receiver-operating-characteristic-curve‘-Analyse ergab, dass ein basaler Cortisolwellenwert von  $25 \mu\text{g/dl}$  am besten einen positiven Therapieeffekt vorhersagen konnte. Die Sensitivität betrug 86, die Spezifität 66 Prozent, die ‚Likelihood Ratio‘ 2,6, der positiv prädiktive Wert 62 und der negative prädiktive Wert 88 Prozent. Die Inzidenz der rNNRI betrug bei einem Schwellenwert von  $25 \mu\text{g/dl}$  61 Prozent; wurde der Schwellenwert nach Stimulation mit  $250 \mu\text{g}$  ACTH bei  $< 18 \mu\text{g/dl}$  angesetzt, verringerte sich die Inzidenz auf 8 Prozent; 22 Prozent der Patienten hatten eine rNNRI bei einem Schwellenwert  $< 18 \mu\text{g/dl}$  nach Stimulation von  $1 \mu\text{g}$  ACTH.

Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass ein Cortisolwert von  $< 25 \mu\text{g/dl}$ , unabhängig von der Stimulierbarkeit der NNR, die sensitivste Methode darstellt, Patienten mit und ohne relative NNR-Insuffizienz zu unterscheiden und die hämodynamische Reaktion auf eine Therapie mit HC zu prognostizieren. Impliziert wird unter Einbeziehung von hoch und niedrig dosierten Stimulationstests eine pathophysiologische Einteilung der NNR-Insuffizienz (basale Cortisolwerte  $< 25 \mu\text{g/dl}$ ): a) Eine primär adrenale Insuffizienz liegt vor bei Cortisolwerten  $< 25 \mu\text{g/dl}$  nach Stimulation mit  $1 \mu\text{g}$  oder  $250 \mu\text{g}$  ACTH; b) Eine hypothalamisch-hypophysäre Insuffizienz liegt vor bei Cortisolwerten  $> 25 \mu\text{g/dl}$  nach Stimulation mit  $1 \mu\text{g}$  oder  $250 \mu\text{g}$  ACTH; c)

Eine ACTH-Resistenz liegt vor bei Cortisolwerten  $< 25 \mu\text{g/dl}$  nach Stimulation mit  $1 \mu\text{g}$  ACTH und  $> 25 \mu\text{g/dl}$  nach Stimulation mit  $250 \mu\text{g}$  ACTH. Der diagnostische und prognostische Wert von Stimulationstests bei hohen basalen Werten wird in Frage gestellt, da hier ein geringer Anstieg von Cortisol nicht die Funktion, sondern die adrenale Reserve widerspiegelt; d.h. eine eingeschränkte Stimulierbarkeit der NNR bei hohen Ausgangswerten Ausdruck einer erschöpften adrenalen Reserve und nicht reduzierten Syntheseleistung ist [221,223-225].

Die Stimulation der NNR mit  $250 \mu\text{g}$  ACTH übertrifft maximale ACTH-Plasmaspiegel während Stress um mehr als das Hundertfache (bis zu  $60.000 \text{ pg/ml}$ ) [185,186,221]. Durch Stimulation mit  $1 \mu\text{g}$  ACTH werden physiologische Plasmaspiegel von ACTH erzielt ( $100 \text{ pg/ml}$ ). Einige Untersucher sehen daher im niedrig dosierten Stimulationstest eine Option, die Sensitivität und Spezifität der Diagnostik einer primären und sekundären NNR-Insuffizienz zu steigern [221,226-229]. Der niedrig dosierte Stimulationstest ist bei kritisch kranken Patienten und Patienten mit septischen Schock bisher nicht hinreichend validisiert. Zudem sind methodische Fehlermöglichkeiten bei vergleichenden Untersuchungen durch ein zu kurzes Intervall zwischen niedrig und hoch dosierter Stimulation nicht auszuschließen [230]. Eine routinemäßige Anwendung des niedrig dosierten Stimulationstests bei Patienten im septischen Schock wird nicht empfohlen [168].

Inwieweit im septischen Schock der verminderten Cortisolsekretion nach Stimulation eine pathophysiologische und prognostische Bedeutung zukommt, ist Gegenstand von aktuellen Studien und wird seit Jahren kontrovers diskutiert. Einige Untersucher sehen keine Korrelation zwischen dem Anstieg von Cortisol nach Stimulation mit  $250 \mu\text{g}$  ACTH und Outcome [172,184,193], andere Untersucher räumen dem Funktionstest prognostische Bedeutung ein [173,178,183]. Unabhängig von basalen Cortisolwerten korreliert ein geringer Cortisolanstieg nach Stimulation häufig mit einer ungünstigen Prognose [173,174,178,183]. In einer Studie verstarben alle 13 Patienten im septischen Schock mit einem Anstieg von Cortisol nach Stimulation von  $< 9 \mu\text{g/dl}$  [173].

Eine umfangreiche Studie bei 189 Patienten im schweren septischen Schock (Letalitätsrate 58%) berücksichtigte basale Werte und Werte nach Stimulation und zeigte eine signifikante Korrelation zwischen dem Schweregrad der rNNRI und Outcome [183]. Drei Gruppen von Patienten wurden identifiziert: Patienten mit der günstigsten Prognose (28-Tage-Letalitätsrate 26 %) hatten basale Cortisolwerte  $\leq 34 \mu\text{g/dl}$  und eine maximale Zunahme des Cortisols  $> 9 \mu\text{g/dl}$ ; in der Gruppe mit basalen Cortisolwerten  $< 34 \mu\text{g/dl}$  und einem Anstieg  $\leq 9 \mu\text{g/dl}$  oder basalen Cortisolwerten  $> 34 \mu\text{g/dl}$  und einem Anstieg  $> 9 \mu\text{g/dl}$  betrug die Letalitätsrate 67 Prozent; die Gruppe mit basalen Cortisolwerten  $> 34 \mu\text{g/dl}$  und einem Anstieg  $\leq 9 \mu\text{g/dl}$  hatte mit 82 Prozent die höchste Letalitätsrate. Eine Multivarianzanalyse ergab 6 eigenständige Risikofaktoren für eine ungünstige Prognose: McCabe Score  $> 2$ , mehr als 2 Organdysfunktionen, Laktat  $> 2,8 \text{ mmol/L}$ ,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 160 \text{ mmHg}$ , ein basaler Cortisolwert  $> 34 \mu\text{g/dl}$  oder ein Cortisolanstieg  $< 9 \mu\text{g/dl}$  30 oder 60 min nach Stimulation. Ein Schwellenwert von  $9 \mu\text{g/dl}$  nach Stimulation erwies sich als der Wert mit der höchsten Sensitivität (68 %) und Spezifität (65 %), bei Patienten im septischen Schock eine rNNRI zu diagnostizieren. Die Inzidenz in dieser Studie betrug 54 Prozent (95% CI: 47,61).

Die Studie belegt, dass Patienten mit hohen basalen Cortisolwerten und einer verminderten Stimulierbarkeit der NNR mit erhöhter Wahrscheinlichkeit versterben. Die besten prädiktiven Cut-off-Werte waren ein basaler Cortisolwert von  $34 \mu\text{g/dl}$  und ein Cortisolanstieg von  $9 \mu\text{g/dl}$  nach Stimulation. Es wurde ein Drei-Stufen-Therapiekonzept zur Behandlung von kritisch kranken Patienten und Patienten im septischen Schock mit niedrig dosierten Corticosteroiden vorgeschlagen [168]. Danach ist eine rNNRI wahrscheinlich bei basalen Cortisolwerten  $< 15 \mu\text{g/dl}$  und unwahrscheinlich bei basalen Cortisolwerten  $> 34 \mu\text{g/dl}$ , entsprechend wäre eine Substitutionstherapie indiziert. Bei Patienten mit basalen Cortisolwerten zwischen  $15 \mu\text{g/dl}$  und  $34 \mu\text{g/dl}$  sollte ein Stimulationstest mit  $250 \mu\text{g}$  Corticotropin zwischen ‚respondern‘ und ‚non-respondern‘ differenzieren, wobei ein Schwellenwert von  $9 \mu\text{g/dl}$  empfohlen wird.

Ein Konsens bezüglich der Schwellenwerte und dem Funktionstest konnte bislang nicht erzielt werden. Eine sichere Diagnose der rNNRI im septischen Schock anhand von basalen Cortisolwerten bzw. Cortisolwerten nach Stimulation erscheint derzeit fraglich. Eine multinationale Studie untersucht derzeit die Wirksamkeit von niedrig dosiertem HC bei Patienten im septischen Schock (CORTICUS). In einer Substudie werden Unterschiede verschiedener Messmethoden zur Bestimmung von Cortisol im Vergleich zum Gold Standard (HPLC) analysiert [231]. Die Ergebnisse können dazu beitragen, Empfehlungen für die Durchführung von Stimulationstests bei Patienten mit septischen Schock zu erarbeiten.

## **9. Kardiovaskuläre Effekte von Corticosteroiden**

Die HHNNR-Achse ist ein integraler Bestandteil der kardiovaskulären Stressreaktion. CRH nimmt hierbei durch die Aktivierung des neuroendokrinen und autonomen Nervensystems eine zentral regulierende Position ein [162,232]. CRH und Katecholamine stimulieren das kardiovaskuläre System und werden in ihrer Wirkung durch Corticosteroide auf unterschiedlichen Ebenen verstärkt. Corticosteroide erhöhen das Herzzeitvolumen, den Blutdruck, haben positiv inotrope Eigenschaften und erhöhen die kardiale und peripher vaskuläre Sensitivität gegenüber Katecholaminen [233-237].

Die Wirkung auf den peripheren Gefäßwiderstand erfolgt vorwiegend auf Transkriptionsebene über Bindung an Typ-I-(Mineralocorticoid)- und Typ-II-(Glucocorticoid)-Rezeptoren glatter Gefäßmuskelzellen [238].

Bereits in den 50er Jahren konnte gezeigt werden, dass Corticosteroide die Sensitivität von Widerstandsgefäßen gegenüber Katecholaminen verstärken [239]. In adrenaletomierten Ratten wurde die verminderte Wirkung von Noradrenalin auf mesenteriale Arterien durch die topische Applikation von NNR-Extrakten wieder hergestellt [240]. Durch die intravenöse Gabe von HC konnte die vasokonstriktorische Wirkung von Adrenalin im isolierten Extremitäten-Perfusionsmodell potenziert werden [241,242]. In vivo konnte man durch die topische Vorbehandlung mit GC die lokale Wirkung von

Noradrenalin auf konjunktivale Gefäße verbessern [243]. Nach einer Vorbehandlung mit GC reagierten Patienten und gesunde Versuchspersonen auf die Injektion von Noradrenalin oder Phenylephrin mit einem deutlich stärkeren Blutdruckanstieg als Kontrollpersonen [244,245]. Eine einwöchige Gabe von Dexamethason oder Fludrocortison steigerte die Empfindlichkeit gesunder Versuchspersonen gegenüber der intraarteriellen Injektion von Noradrenalin [246]. Durch den spezifischen GC-Rezeptorantagonist RU486 wurde die Empfindlichkeit gegenüber Vasopressoren reduziert [234].

Dass Corticosteroide wesentlich an der Regulation des Blutdrucks beteiligt sind, belegen auch Untersuchungen über den veränderten Metabolismus von Cortisol [247-250]. Die in glatten Muskelzellen und der Niere nachweisbare 11 $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase dehydrogeniert Cortisol zu dem weniger wirksamen Cortison und reguliert dadurch gewebespezifisch die Wirkung von Aldosteron durch Steigerung der Affinität für den Typ-I-Rezeptor (Cortisol/Cortison-Shuttle) [251]. Ist die 11 $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase vermindert wirksam, akkumuliert Cortisol, potenziert die Wirkung endogener Katecholamine und induziert einen Blutdruckanstieg. Corticosteroide verstärken auch die Wirkung von Angiotensin-II auf den peripheren Gefäßwiderstand [252,253]. Bei gesunden Versuchspersonen führten Dexamethason oder Fludrocortison, nicht jedoch ACTH oder HC, zur Steigerung des arteriellen Widerstands nach intraarterieller Injektion von Angiotensin-II [245,246]. Daten über die Wirkung von Corticosteroiden auf die Vasopressin-induzierte Vasokonstriktion sind uneinheitlich. Einige experimentelle Untersuchungen zeigten keine oder eine Verminderung der Wirkung von Vasopressin auf den arteriellen Gefäßwiderstand nach Vorbehandlung mit Corticosteroiden [254,255]. Bei anderen Untersuchungen wurde die Wirkung von Vasopressin potenziert, die Synthese von Vasopressin-Typ-I-Rezeptoren durch Corticosteroide induziert und die Wirkung von Corticosteroiden durch einen Vasopressin-Rezeptor-Antagonisten aufgehoben [256-258].

Die potenzierenden Effekte von Corticosteroiden werden auf Rezeptor-abhängige und -unabhängige Mechanismen zurückgeführt. Frühere Studien vermuteten eine Zunahme der  $\alpha$ -adrenergen Rezeptorzahl und eine unveränderte Bindungsaffinität [259,260]. Lingand-Bindungs-Studien konnten



in isolierten Arterien von Ratten, die über mehrere Wochen mit Desoxycorticosteron und Salzzufuhr behandelt wurden, jedoch zeigen, dass die Rezeptorzahl zwar um 150 Prozent zunahm, die Bindungsaffinität aber um 50 Prozent reduziert wurde [261]. Eine andere Studie zeigte keine Effekte von Corticosteroiden auf die  $\alpha_1$ -Rezeptorzahl oder Affinität [262]. In adrenaletomierten Ratten nahm die  $\alpha_1$ -Rezeptorzahl und die Bindungsaffinität ab; wurden die Tiere mit Dexamethason behandelt, blieben Rezeptorzahl und -affinität konstant [263]. In glatten Muskelzellkulturen führte die Inkubation mit Dexamethason für 48 Stunden zu einer erhöhten Transkriptionsrate von  $\alpha_{1B}$ -Rezeptoren [264]. Insgesamt ist jedoch der Stellenwert der  $\alpha_1$ -Rezeptor-Modulation durch Corticosteroide nicht eindeutig geklärt.

Im Gegensatz zu den  $\alpha$ -adrenergen Rezeptoren sind die Wirkungen von Corticosteroiden auf die Angiotensin-II Rezeptoren gut belegt. In vivo und in vitro führte eine Exposition mit Desoxycorticosteron oder Aldosteron zu einer signifikanten Zunahme der Rezeptorzahl, ohne dass sich die Bindungsaffinität erhöhte [265,266]. Weitere Untersuchungen zeigten, dass GC und Mineralocorticoide dosis- und zeitabhängig in glatten Muskelzellkulturen die Rezeptorzahl erhöhten; die Wirkung setzte nach 4 Stunden ein und hatte nach 24 Stunden ein Maximum erreicht [267,268]. Corticosteroide regulierten ausschließlich Angiotensin-II-Typ-I-Rezeptoren, die über G-Proteine Phospholipase-C-abhängige Stoffwechselwege stimulieren [269,270]. Die Zunahme der Rezeptorzahl korrelierte mit der Aktivierung von intrazellulären ‚second messengern‘. Im Gegensatz zu den Angiotensin-Rezeptoren nahm die Anzahl von Endothelin-I-Rezeptoren und die Aktivierung von ‚second messengern‘ unter einer Exposition mit Deoxycorticosteron und Salz im mesenterialen Rattenmodell ab [271,272].

Neben der Modulation von Rezeptoren können Corticosteroide über zahlreiche Rezeptor-unabhängige und nicht-genomische Mechanismen den Blutdruck beeinflussen.

Einige Untersuchungen belegen, dass die Konzentration von Katecholaminen am Wirkort durch eine gesteigerte Synthese, Hemmung der präsynaptischen Aufnahme und Reduktion Katecholamin-abbauender Enzyme erhöht wird [273-276]. Andere Untersucher konnten keine Effekte

von Glucocorticoide auf präsynaptische Katecholaminspeicher oder die Wiederaufnahme von Katecholaminen nachweisen [277,278]. GC induzieren die Synthese von Angiotensinogen und steigern die Produktion und Aktivität von ‚angiotensin converting enzyme‘ am Endothel und in glatten Muskelzellen [279,280]. Am Endothel wird die durch Stickstoffmonoxid (NO) vermittelte Acetylcholin-abhängige Vasodilatation in isolierten Aortensegmenten durch Vorbehandlung mit Desoxycorticosteron und Salz nahezu vollständig aufgehoben [281]. In glatten Muskelzellen beeinflussen Corticosteroide die Kopplung zwischen Rezeptoren und G-Proteinen und G-Protein-abhängigen Signalwegen [263,282,283]. GC induzieren die Synthese von Endothelin-I [284,285], hemmen die Synthese von vasodilatierenden Prostaglandinen [286,287]; Mineralocorticoide und GC hemmen die induzierbare NO-Synthase (s. Diskussion) [288-290]. Corticosteroide verstärken die intracelluläre  $\text{Ca}^{++}$ -Freisetzung und -Aufnahme [291,292] und steigern den transmembranösen  $\text{Na}^{+}$ - und  $\text{Cl}^{-}$ -Transport durch Induktion der Na-K-ATPase und des Na-K-2Cl-Cotransporters [293-296].

Die in der Regel erst nach Stunden einsetzenden Effekte von Corticosteroiden auf den Gefäßtonus und die Sensitivität gegenüber Katecholaminen erklären sich hauptsächlich durch das genomische Wirkprinzip. Allerdings wurden Effekte auf den peripheren Gefäßwiderstand wenige Minuten nach intravenöser Gabe von Aldosteron schon 1963 beschrieben [297]. In glatten Muskelzellkulturen führt Aldosteron innerhalb von Minuten zur Steigerung des transmembranösen  $\text{Na}^{+}$ -Transports, des Phosphoinositol-Metabolismus und der intrazellulären  $\text{Ca}^{++}$ -Freisetzung [298-300]. Ähnliche Effekte zeigten sich auch in Endothelzellen. In einer Placebo-kontrollierten Studie bei Herzkatheter-Patienten konnten die nicht-genomischen Effekte von Aldosteron in vivo bestätigt werden. Die Injektion von Aldosteron führte innerhalb von 3 Minuten zu einem signifikanten Anstieg des peripheren Gefäßwiderstandes, des Blutdrucks und des Herzzeit-volumens; nach 10 Minuten wurden die Ausgangswerte wieder erreicht [301]. Nicht-genomische Effekte von Corticosteroiden sind Gegenstand intensiver aktueller Forschung [302].

Derzeit werden drei mögliche Mechanismen für nicht-genomische Effekte von Corticosteroiden diskutiert: spezifische Interaktionen mit

cytoplasmatischen Rezeptoren, physikalische und chemische Interaktionen mit der Zellmembran und Interaktionen mit membrangebundenen Rezeptoren. Die akuten Effekte auf Zellmembranen und den Gefäßtonus sind Mineralocorticoid-spezifisch [239]. Sowohl GC als auch Mineralocorticoide binden an Glucocorticoid- und Mineralocorticoid-Rezeptoren, wobei die Rezeptordichte von Glucocorticoid-Rezeptoren in Gefäßen um den Faktor zwanzig bis dreißig höher liegt. Derzeit werden die hämodynamisch stabilisierenden genomischen Effekte von Corticosteroiden eher den GC-Wirkungen zugeschrieben. Eine Studie zeigte, dass in hypotensiven adrenaletomierten Ratten nur Dexamethason, nicht jedoch Aldosteron den peripheren Gefäßwiderstand nach Angiotensin-II-Gabe normalisieren konnte [303]. Wurden glatte Muskelzellkulturen mit dem reinen GC-Rezeptoragonisten RU28362 inkubiert, nahm die Bindung und Rezeptordichte von Angiotensin-II zu und die von Endothelin-I ab; die Effekte konnten durch den spezifischen GC-Rezeptorantagonisten RU38486 vollständig aufgehoben werden. Auch Aldosteron führte zur Zunahme der Angiotensin-II-Bindung und zur Abnahme der Endothelin-I-Bindung; diese Effekte wurden jedoch nicht über den Mineralocorticoid-Rezeptor, sondern den Glucocorticoid-Rezeptor vermittelt und konnten durch equimolare Konzentrationen von RU38486 vollständig neutralisiert werden [304].

Zusammenfassend sind die kreislaufstabilisierenden Effekte von GC vorwiegend auf genomische Wirkungen und die Effekte von Mineralocorticoiden auf genomische und nicht-genomische Wirkungen zurückzuführen. Der Stellenwert der nicht-genomischen mineralocorticoiden Wirkung von HC auf den Gefäßwiderstand im Rahmen einer niedrig dosierten Therapie im septischen Schock ist bislang vollkommen unklar.

## **10. Immuneffekte von Corticosteroiden**

Wie bereits oben ausgeführt modulieren GC die Immunreaktion über GRE oder durch Interaktionen mit Transkriptionsfaktoren. Die komplexen Wirkungen erstrecken sich auf nahezu alle Facetten immunologischer Reaktionen. Eine unüberschaubare Anzahl von Publikationen über Corticosteroide und das Immunsystem (mehr als 18.000 in PUBMED)

machen eine umfassende Darstellung unmöglich. Im folgenden kann daher nur auf einzelne Aspekte immunologischer Reaktionen, die im Kontext von Sepsis und Stressreaktionen von Relevanz sind, eingegangen werden.

Das Immunsystem kann durch infektiöse und nicht-infektiöse Faktoren aktiviert werden [92]. Zum Beispiel reagieren Ratten sowohl auf psychogenen Stress als auch auf eine Endotoxin-Exposition mit Fieber und Anstieg der IL-6-Plasmakonzentration. Eine Adrenalektomie oder Blockade der GR-Rezeptoren verstärkt den Fieber- und Zytokinanstieg. Die Substitution adrenalektomierter Ratten mit Corticosteron in Stressdosierung reduziert den Fieber- und Zytokinanstieg auf das Niveau nicht-adrenalektomierter Tiere. Erhalten adrenalektomierte Tiere dagegen lediglich eine basale Corticosteron-Substitutionsdosis, reagieren sie wie die adrenalektomierten Kontrollen [305]. Dieses Experiment zeigt anschaulich, dass psychogene und infektiöse Stimuli identische Stressreaktionen induzieren können, die Suppression der inflammatorischen Reaktion von einer intakten HHNNR-Achse abhängt und dass für die Hemmung der Reaktion Cortisolspiegel erforderlich sind, welche die basale Sekretionsrate übersteigen. Die Aktivierung der HHNNR-Achse durch Mediatoren (z.B. IL-1, IL-2, IL-6, IL-12, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ ) und die Feed-back-Hemmung des Immunsystems durch GC stellt ein effektives endogenes Schutzsystem dar [162].

Die Effekte von GC auf die Synthese, Freisetzung oder Effektivität von Zytokinen oder anderen Mediatoren werden seit Jahrzehnten in vitro und in vivo untersucht.

GC hemmen in vitro die Synthese von IL-1 [306-308], IL-2 [87,308-310], IL-4 [311,312], IL-6 [308], IL-8 [308,313], IL-10 [308,314,315], IL-12 [316-319], IFN- $\gamma$  [308], TNF- $\alpha$  [203,308], IL-1ra [320], RANTES [321], NO [322], GM-CSF [315], Histamine, Eicosanoide, Bradykinin, Elastase, Collagenase [92] u.v.a.. Entscheidend ist, dass in Abhängigkeit vom Mikromilieu immunologischer Kofaktoren und der Konzentration GC inhibierend oder stimulatorisch wirken können. Zum Beispiel wird die hemmende Wirkung von GC auf die Synthese von IL-2 in Lymphozyten durch IL-1, IL-6 und IFN- $\gamma$  vollständig aufgehoben [309]. In physiologisch relevanten Dosierungen

stimulieren GC die Synthese von IL-4 und hemmen die Synthese von IL-2 in vitro und in vivo [323].

GC können in vitro die HLA-DR-Expression auf humanen Monozyten induzieren und gleichzeitig die Monozyten-abhängige Antigen-induzierte T-Lymphozytenproliferation dosisabhängig hemmen [306]. IFN- $\gamma$  ist einer der stärksten Monozytenaktivatoren und induziert die HLA-DR-Expression auf Monozyten [306,324]. GC können diesen Effekt von IFN- $\gamma$  auf die Expression von HLA-DR auf Monozyten in Abhängigkeit von verschiedenen Versuchsprotokollen verstärken [325], hemmen [326] oder unbeeinflusst lassen [324]. In anderen Experimenten wird die HLA-DR-Expression auf Monozyten durch GC nicht induziert, sondern supprimiert; werden die Zellen jedoch mit GM-CSF stimuliert, nimmt die Expression von HLA-DR zu und GC potenzieren den Effekt von GM-CSF [326].

GC inhibieren [308,314,315,327] oder stimulieren [319,327-330] in Abhängigkeit von den Versuchsbedingungen die IL-10-Synthese in vitro und in vivo. Zum Beispiel ist die Wirkung von GC auf IL-10 in LPS-stimulierten Monozyten dosisabhängig, in niedriger Konzentration stimulieren GC die IL-10-Sekretion, in hoher Konzentration wird diese gehemmt. Die Sensitivität gegenüber GC wird dabei durch das Zytokinmuster moduliert, wobei TNF- $\alpha$  die Wirkung von GC antagonisiert und IL-10 synergistisch wirkt [203]. In Anwesenheit von Antigen-präsentierenden Zellen induzieren GC in Helfer- und Suppressorzellen die Synthese von IL-10 und hemmen die Synthese von IL-4 [329]. In vivo induzieren GC bei Patienten mit rheumatoider Arthritis oder bei Gesunden vor einer Endotoxin-Exposition die Synthese von IL-10 [327,328]. Bei Patienten, die mit niedrig dosierten GC wegen einer Depression behandelt wurden, zeigte sich dagegen kein Anstieg der IL-10-Plasmaspiegel [331].

GC induzieren einen Shift von TH-1- zu TH-2-Zellen [332] [308,329,333]. Die Wirkung ist dosisabhängig. In mit Concavalin-A stimulierten Ratten-Helferzellen führen niedrige Konzentrationen von GC zur gesteigerten Synthese von IL-4 und verminderter Synthese von IFN- $\gamma$ , hohe Konzentrationen hemmen die Zytokinsynthese [334]. In LPS- und Phytohämagglutinin-stimuliertem humanen Vollblut hemmen GC die Synthese von

IL-2, IFN- $\gamma$ , IL-4 und IL-10; die im Vergleich zu IL-4 und IL-10 stärkere Hemmung von IFN- $\gamma$  wird als Proliferation von TH-2-Zellen interpretiert [308]. Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis wurde unter einer hoch dosierten GC-Therapie eine Zunahme des IL-4/IFN- $\gamma$ -Quotienten und ein TH-1/TH-2-Shift beschrieben [328].

Einige Immuneffekte von GC lassen sich infolge der kurzen Latenzzeit zwischen der Applikation und der klinischen Wirkung nicht durch das genomische Wirkprinzip erklären. In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, dass GC auch über nicht-genomische Signalwege das Immunsystem beeinflussen [302]. Als ein möglicher Wirkmechanismus wird die Interaktion mit GR ohne deren Bindung an GRE und Induktion der Transkription diskutiert. Zum Beispiel können die durch den ‚epidermal growth factor‘ stimulierte Phospholipase-A<sub>2</sub> und die Synthese von Arachidonsäuremetaboliten durch Dexamethason gehemmt werden. Für die hemmende Wirkung ist die Bindung von GC an den aus mehreren Regulationsproteinen bestehenden Glucocorticoid-Rezeptorkomplex erforderlich. Durch Abspaltung von Heat-Shock-Proteinen und der Kinase *Src* wird der Rezeptorkomplex aktiviert und kann an GRE der DNA binden (genomische Wirkung). Davon unabhängig wird durch *Src* bereits nach wenigen Minuten nicht-genomisch über die intrazelluläre Signaltransduktion das auf die Eicosanoidsynthese inhibitorisch wirkende Lipocortin-1 aktiviert. In Lymphozyten haben hohe GC-Konzentrationen nicht-spezifische Membraneffekte und hemmen den transmembranösen Na<sup>+</sup>- und Ca<sup>++</sup>-Transport und die mitochondriale oxidative Phosphorylierung. Durch den Einsatz einer modifizierten Immunfluoreszenz-Technik konnte zudem gezeigt werden, dass bis zu 25 Prozent der B-Lymphozyten und Monozyten membrangebundene Glucocorticoid-Rezeptoren aufweisen, über die evtl. nicht-genomische Effekte (z.B. Apoptose) induziert werden können [302].

Neben den antiinflammatorischen und immunsuppressiven Wirkungen von GC unterstützen GC die Infektabwehr und können immunstimulatorisch wirken, ein seit langem bekanntes und kontrovers diskutiertes Phänomen [92,335] (s. I.5).

Beispiele für die immununterstützenden Wirkungen von GC sind die Stimulation der B-Zellproliferation und die Immunglobulinsynthese [336], Induktion von IL-1- [337] und IL-2-Rezeptoren [338] auf Lymphozyten und die Verstärkung der Akut-Phase-Reaktion durch Steigerung der Sensitivität von Hepatozyten gegenüber proinflammatorischen Mediatoren [339]. GC verstärken auch die Mitogen-induzierte T-Zellproliferation in einem Rattenmodell. T-Zellen adrenaletomierter Ratten reagieren in vitro auf eine Stimulation mit Concanavalin-A deutlich schwächer als Zellen von Kontrolltieren. Wird Corticosteron in einer physiologischen Dosis in vivo substituiert, normalisiert sich die Reaktivität, hohe Dosierungen von Corticosteron hemmen dagegen die T-Zellproliferation in vitro. Die Mitogen-induzierte T-Zellproliferation wird durch Corticosteron in vitro gehemmt. Hohe Dosierungen eines GR-Antagonisten hemmen den inhibitorischen Effekt von Corticosteron. Werden die Zellen dagegen mit niedrigen Konzentrationen von Corticosteron inkubiert und der GR mit niedrigen Konzentrationen des Rezeptorantagonisten geblockt, stimulieren Corticosteroide die T-Zellen [340]. Andere Untersuchungen zeigten, dass durch eine Vorinkubation von Lymphozyten mit Corticosteroiden eine nachfolgende Stimulation mit Concanavalin-A verstärkt wird [341]. Es wurde postuliert, dass Corticosteroide in niedriger Konzentration über Mineralocorticoid-Rezeptoren stimulatorisch wirken und in höherer Konzentration über Glucocorticoid-Rezeptoren inhibitorisch wirksam sind [341]. Ein weiteres Beispiel zeigt, dass GC auch in vivo unter speziellen Bedingungen die proinflammatorische Zytokinsynthese steigern können. In gesunden Versuchspersonen wird der LPS-induzierte Anstieg von IL-6 und TNF- $\alpha$  durch eine direkt vorherige oder gleichzeitige kontinuierliche HC-Infusion gehemmt. Beträgt das Zeitintervall zwischen HC-Gabe und LPS-Stimulation jedoch zwölf Stunden oder länger, kommt es zu einem signifikant stärkeren Zytokinanstieg als in der Gruppe ohne HC [342]. GC stimulieren die Synthese proinflammatorischer Zytokine auch indirekt über die Induktion von ‚macrophage migration inhibiting factor‘ (MIF). MIF wird im HVL, in Makrophagen und T-Lymphozyten produziert und ist ein GC-induzierter im Sinne eines Feed-back-Mechanismus antagonistisch wirkender Mediator. MIF neutralisiert z.B. die hemmende

Wirkung von GC auf die LPS-induzierte Synthese von IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, und TNF- $\alpha$  [343].

Zusammenfassend entspricht die Wirkung von GC im Allgemeinen dem klassischen Konzept und kann als antiinflammatorisch bis immunsuppressiv charakterisiert werden, jedoch wirken GC unter speziellen Bedingungen auch stimulatorisch. Die Wirkungen hängen von der Konzentration, dem Zeitpunkt der Applikation, den Versuchsbedingungen und dem untersuchten Patientenkollektiv ab. Eine Extrapolation der Ergebnisse aus experimentellen und präklinischen Studien auf die Wirkung von niedrig dosierten HC unter den klinischen Bedingungen des septischen Schocks ist daher problematisch. Der folgende Teil der Arbeit fasst die neueren Studien über die Therapie mit niedrig dosierten Corticosteroiden im septischen Schock zusammen. Weiterhin werden die hämodynamischen und immunologischen Wirkungen von niedrig dosiertem HC unter Einbeziehung der Ergebnisse einer doppelblinden, randomisierten, Cross-over-Studie dargestellt.



## II. Spezieller Teil

### 1. Niedrig dosierte Corticosteroide im septischen Schock

Anfang der 90er Jahre weckten zwei Fallbeobachtungsstudien erneutes Interesse am Einsatz von GC im septischen Schock. In einer Studie erhielten 14 Patienten nach einer Bolusgabe von 100 mg eine kontinuierliche Infusion von 10 mg HC pro Stunde [344]. Bei allen Patienten kam es zur hämodynamischen Stabilisierung. Bei 6 Patienten konnte die Katecholamintherapie innerhalb von 48 Stunden beendet werden. Diese Patienten hatten niedrigere basale Cortisolspiegel als die Patienten, die katecholaminpflichtig blieben (20,3 µg/dl versus 29,4 µg/dl,  $p = 0,19$ ). Zwischen der Stimulierbarkeit der NNR und der hämodynamischen Reaktion fand sich keine Korrelation. In der zweiten Studie wurden 7 Patienten mit katecholaminrefraktärem späten septischen Schock mit niedrig dosiertem HC behandelt [345]. Auch hier konnten innerhalb von 24 Stunden die Katecholamine signifikant reduziert werden. Beide Studien kamen zu dem Ergebnis, dass ein relativer Cortisolmangel ursächlich an der Hypotension im septischen Schock beteiligt ist und dass eine Therapie mit niedrig dosiertem HC sinnvoll erscheint.

Bollaert untersuchten in einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie die Wirksamkeit von 3 x 100 mg HC/Tag über einen Zeitraum von 5 Tagen bei 41 Patienten im späten (> 48 Stunden) septischen Schock [346]. Die Therapie mit HC führte zu einer signifikanten Reduktion des Katecholaminbedarfs. In der Verumgruppe waren nach 7 Tagen 68 und in der Placebogruppe 21 Prozent katecholaminfrei ( $p = 0,007$ ). Auch nach 28 Tagen benötigten signifikant weniger Patienten Katecholamine, wenn sie zuvor mit HC behandelt wurden ( $p = 0,005$ ). Die 28-Tage-Letalitätsrate zeigte einen deutlichen Trend und betrug für die Verumgruppe 32 und für die Placebogruppe 63 Prozent, d.h. eine absolute Reduktion der Letalität um 31 Prozent (95% CI: 1,61;  $p = 0,091$ ). Keine eindeutigen Unterschiede fanden sich zwischen Patienten mit und ohne relative NNR-Insuffizienz, jedoch gab es auch hier einen Trend ( $p = 0,058$ ).

Briegel untersuchte in einer randomisierten, prospektiven, Placebo-kontrollierten Studie bei 40 Patienten im hyperdynamen septischen Schock die Wirksamkeit von HC [347]. Die Verumgruppe erhielt nach einem Bolus von 100 mg HC eine kontinuierliche gewichtsadaptierte Infusion von 0,18 mg/kg/h HC bis zur hämodynamischen Stabilisierung. In der Verumgruppe konnte die Katecholamin-abhängige Zeit auf 2 Tage gegenüber 7 Tagen in der Placebogruppe reduziert werden ( $p = 0,005$ ). Es konnte auch eine Verbesserung von Organdysfunktionen beobachtet werden. Die Therapie mit niedrig dosierten HC hatte in dieser Studie keinen signifikanten Effekt auf die Letalität.

Annane untersuchte in einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Multicenterstudie bei 299 Patienten mit frühem ( $< 8$  Stunden) schwerem septischen Schock die Wirksamkeit einer niedrig dosierten HC-Therapie [348]. Die Verumgruppe erhielt über einen Zeitraum von 7 Tagen 4 x 50 mg HC/Tag, zusätzlich wurden täglich 50 µg Fludrocortison p.o. zur Therapie einer eventuellen absoluten NNRI verabreicht. 77 Prozent der Patienten waren ‚non-responder‘ (Cortisolanstieg  $< 9$  µg/dl nach Stimulation mit 250 µg ACTH).

Durch die HC-Therapie konnte der Vasopressorbedarf signifikant reduziert werden. Die durchschnittliche Zeit bis zur Beendigung der Katecholamintherapie betrug im gesamten Patientenkollektiv für die Verumgruppe 7 Tage und für die Placebogruppe 9 Tage. Am Tag 28 waren in der Verumgruppe 55 der Patienten und in der Placebogruppe 43 Prozent ohne Vasopressoren (Hazard Ratio: 1.54; 95% CI: 1.10,2.16;  $p = 0,01$ ). Eine Subgruppenanalyse zeigte, dass ‚non-responder‘ auf die HC-Therapie besser ansprachen. Die durchschnittliche Zeit, bis die Katecholamine ausgestellt werden konnten, betrug für die Verumgruppe 7 Tage und für die Placebogruppe 10 Tage. Am Tag 28 waren in der Verumgruppe 57 und in der Placebogruppe 40 Prozent der Patienten ohne Vasopressoren (Hazard Ratio: 1.91; 95% CI: 1.29,2.84;  $p = 0,001$ ). In der Gruppe der ‚responder‘ waren am Tag 28 in der Verumgruppe 50 der Patienten und in der Placebogruppe 53 Prozent der Patienten ohne Vasopressoren ( $p = 0,49$ ).

Weder in der Gruppe der ‚responder‘, noch im gesamten Patientenkollektiv fanden sich signifikante Unterschiede zwischen der Verum- und Placebogruppe bezüglich der 28-Tage-Letalität, der Letalität auf der Intensivstation oder im Krankenhaus oder der Einjahres-Letalität. In der Gruppe der ‚non-responder‘ konnte die 28-Tage-Letalität jedoch von 63 Prozent in der Placebogruppe auf 53 Prozent in der Verumgruppe reduziert werden (adjusted Odds Ratio (adj.OR): 0.54; 95% CI: 0.31,0.97;  $p = 0,04$ ). Auch die Letalität auf der Intensivstation (70 % versus 58 %; adj.OR: 0.50; 95% CI: 0.28,0.89;  $p = 0,02$ ) und die Krankenhaus-Letalität (72 % versus 61 %; adj.OR: 0.53; 95% CI: 0.29,0.96;  $p = 0,04$ ) waren signifikant niedriger. Eine kritische Analyse der verwendeten biometrischen Methodik wies jedoch auf den in dieser Studie nicht eindeutig getrennten Unterschied zwischen Überlebensrate und Letalität hin. Durch die Kalkulation der OR kann bei einer Letalitätsrate von über 10 bis 15 Prozent in der Kontrollgruppe der positive Effekt einer Intervention überschätzt werden. Signifikante Ergebnisse waren nur nach einer Regressionsanalyse (adjusted OR) in der Gruppe der ‚non-responder‘ nachweisbar [349]. Legte man der Effektivitätsanalyse die Risk Ratio als adäquatere Methode zugrunde, so zeigte sich in keiner der Subgruppen eine signifikante Reduktion der Letalität. Die Studie konnte jedoch eindeutig zeigen, dass im gesamten Patientenkollektiv und bei ‚non-respondern‘, jedoch nicht bei ‚respondern‘, die 28-Tage-Überlebenszeit signifikant verlängert werden konnte. Gegenüber der Kontrollgruppe wurde die Überlebenszeit von ‚non-respondern‘ um 12 Tage (adjusted Hazard Ratio: 0.67; 95% CI: 0.47,0.95,  $p = 0,02$ ), bei allen Patienten um 6,5 Tage (adjusted Hazard Ratio: 0.71; 95% CI: 0.53,0.97;  $p = 0,03$ ), und bei ‚respondern‘ um 2 Tage verlängert. Die ‚number needed to treat‘ (NNT), damit ein zusätzlicher Patient am Tag 28 überlebte, betrug für ‚non-responder‘ 7 (95% CI: 4,49) und für alle Patienten 8 (95% CI: 5,81).

Die Studie von Annane weist im Vergleich zu den anderen Studien mit niedrig dosiertem HC zwei Besonderheiten auf. Erstens wurden nur Patienten im schweren septischen Schock eingeschlossen, d.h. die Patienten mussten für mindestens eine Stunde einen systolischen Blutdruck < 90 mmHg trotz Katecholamintherapie aufweisen, während in den anderen Studien unter der Katecholamintherapie der Blutdruck > 90 mmHg betragen

konnte, um die Einschlusskriterien zu erfüllen. Zweitens wurde in dieser Studie Fludrocortison zur Therapie einer möglichen absoluten NNRI eingesetzt, die im septischen Schock selten ist [177]. Als weitere Begründung für Fludrocortison wurde ein möglicher hyperreninämischer Hypoaldosteronismus bei Intensivpatienten angeführt [350]. Es ist aufgrund der derzeitigen Datenlage unsicher, inwieweit Patienten im septischen Schock von einer zusätzlichen Mineralocorticoid-Therapie profitieren. Infolge der intrinsischen mineralocorticoiden Wirkung von HC – 20 mg HC haben die mineralocorticoide Potenz von 50 µg Fludrocortison – wird von einigen Autoren eine zusätzliche Fludrocortison-Gabe zur Akuttherapie einer absoluten NNRI erst empfohlen, wenn die tägliche HC-Dosis im Rahmen der kontinuierlichen Substitutionstherapie unter 50 mg liegt [351,352].

## **2. Corticosteroide im septischen Schock – eine Metaanalyse**

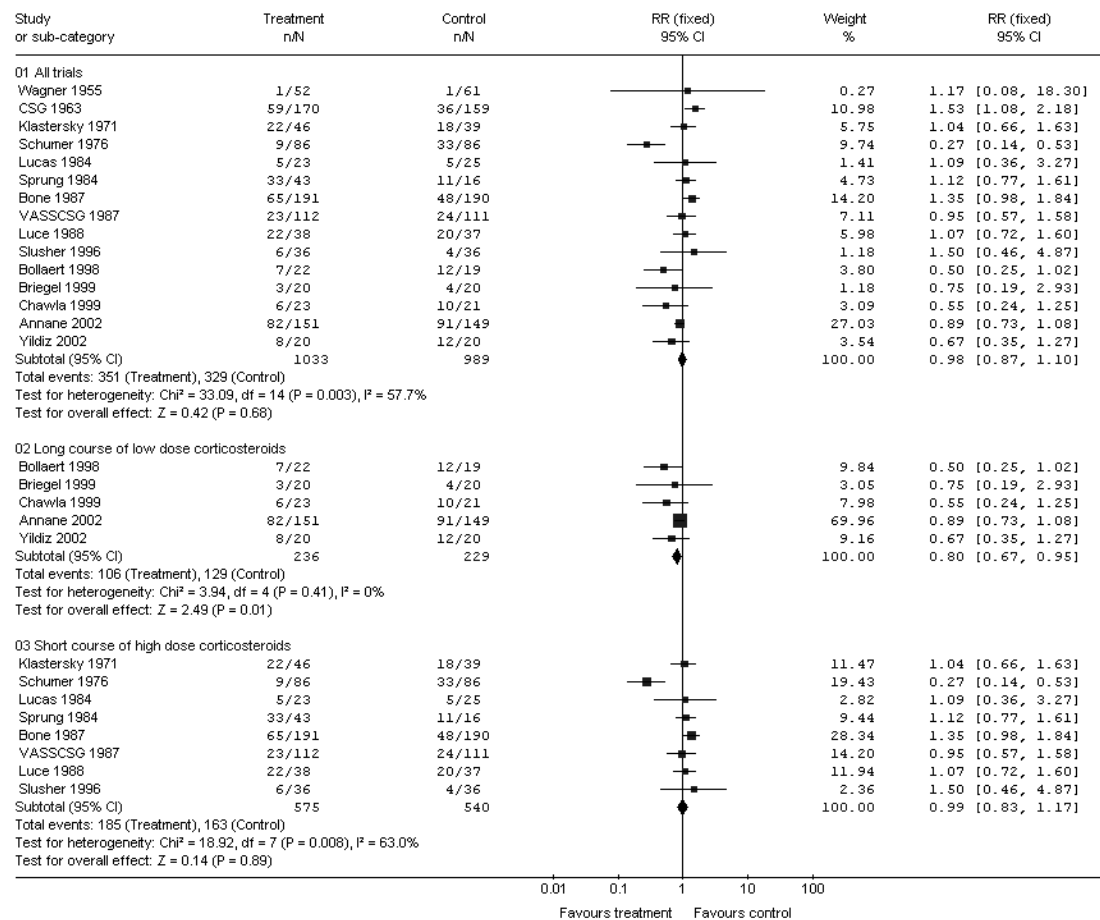
Eine aktuelle Metaanalyse untersuchte Wirksamkeit und Sicherheit von Corticosteroiden in der schweren Sepsis und im septischen Schock [353]. Insgesamt wurden 23 randomisierte, kontrollierte Studien in Datenbankrecherchen (MEDLINE, EMBASE, Cochrane Controlled Trials Register, Cochrane Infectious Diseases Group Register) anhand von Bibliographien und persönlichen Angaben von Autoren identifiziert, die entweder niedrig oder hoch dosierte Corticosteroide zur Therapie eingesetzt hatten. Von den 23 Studien erfüllten 15 Studien mit insgesamt 2022 Patienten die Qualitätskriterien und wurden in der Metaanalyse berücksichtigt. Acht Studien wurden ausgeschlossen (s. Anhang). Folgende Qualitätskriterien wurden nach dem von Cronin et al. beschriebenen Scoring-System erhoben [151]: Auswahl der Patienten, Vergleichbarkeit der Patienten-Charakteristika, Definition der Sepsis, Verblindung, therapeutische Interventionen, ‚intention-to-treat‘-Analyse, Einhaltung des Studienprotokolls, Follow-up.

Die Metaanalyse ergab, dass, unter Berücksichtigung aller eingeschlossenen Studien, durch die Therapie mit Corticosteroiden die 28-Tage-Letalität nicht gesenkt wurde (RR: 0.98; 95% CI: 0.87,1.10). Die Heterogenitätsanalyse zeigte signifikante Unterschiede zwischen den Studien mit niedrig und hoch dosierten Glucocorticoiden ( $\chi^2$ :33.09;  $p = 0,0028$ ). Eine Subgruppenanalyse

unter Berücksichtigung der Heterogenität ergab keinen Effekt für die Therapie mit hoch dosierten Corticosteroiden (RR: 0.99; 95% CI: 0.83,1.17;  $p = 0,9$ ). Die Therapie mit niedrig dosierten GC führte dagegen zu einer signifikanten Reduktion der 28-Tage-Letalitätsrate (RR: 0.80; 95% CI: 0.67,0.95;  $p = 0,01$ ) (Abb.1); neun (95% CI: 5,33) Patienten mussten behandelt werden, damit ein zusätzlicher Patient den 28. Tag überlebte (NNT). In 4 Studien mit niedrig dosiertem Hydrocortison konnte eine signifikante Reduktion der Letalitätsrate auf der Intensivstation beobachtet werden (RR: 0.83; 95% CI: 0.7,0.97; NNT: 9; 95% CI: 5,50). Vergleichbare Ergebnisse erbrachte die Untersuchung der Krankenhaus-Letalität. Auch hier konnte unter Berücksichtigung aller Studien die Letalität nicht signifikant gesenkt werden (RR: 0.92, 95% CI: 0.82,1.04). Nur in den Studien mit niedrig dosiertem HC war die Reduktion der Krankenhaus-Letalität signifikant (RR: 0.83; 95% CI: 0.71,0.97; NNT: 9; 95% CI: 5,50) (s. Abb. 2). Auch die Effekte von niedrig dosiertem HC auf die Reversibilität des Schocks am Tag 7 (RR: 1.22; 95% CI: 1.06,1.40; NNT: 10; 95% CI: 6,33) und am Tag 28 (RR: 1.26; 95% CI: 1.27,2.03; NNT: 9; 95% CI: 5,50) waren signifikant (Abb.3). Die Inzidenz von gastrointestinalen Blutungen, Superinfektionen oder Hyperglykämien wurde weder durch hoch dosierte noch durch niedrig dosierte GC signifikant erhöht (Abb.4).

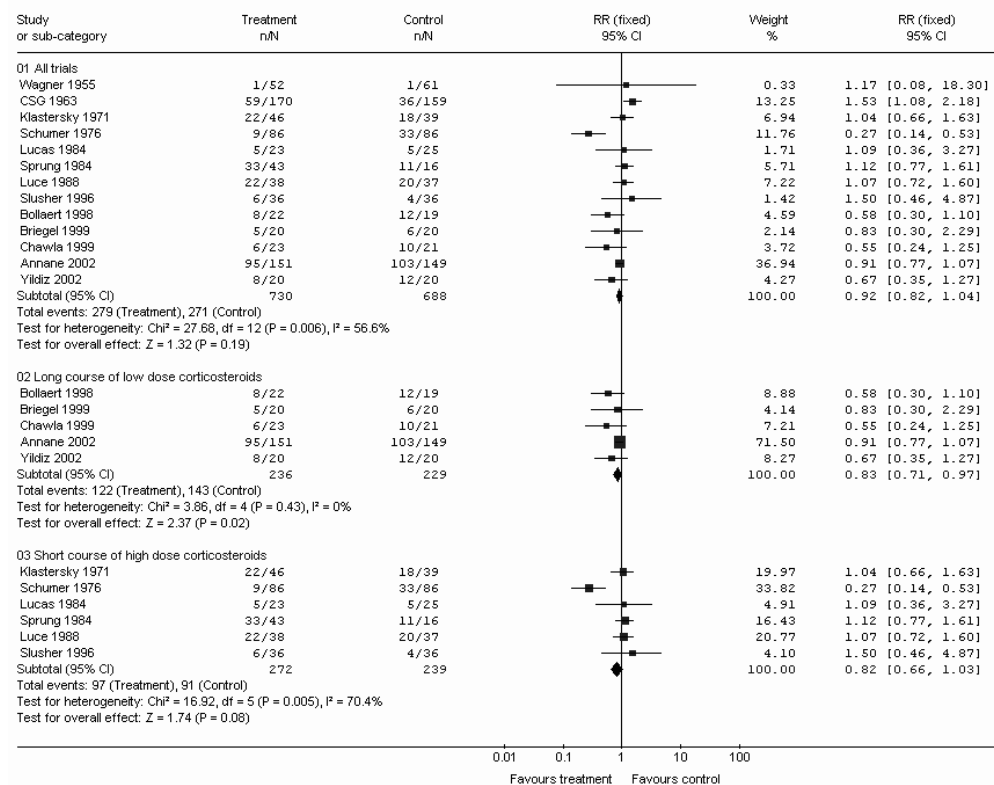
Zusammenfassend zeigte die Metaanalyse, dass durch die Therapie mit niedrig dosiertem HC die Schockphase signifikant verkürzt und die 28-Tage-, Intensivstation- und Krankenhaus-Letalität signifikant reduziert werden konnten und die Inzidenz von Nebenwirkungen nicht zunahm.

## 28-Tage Letalität

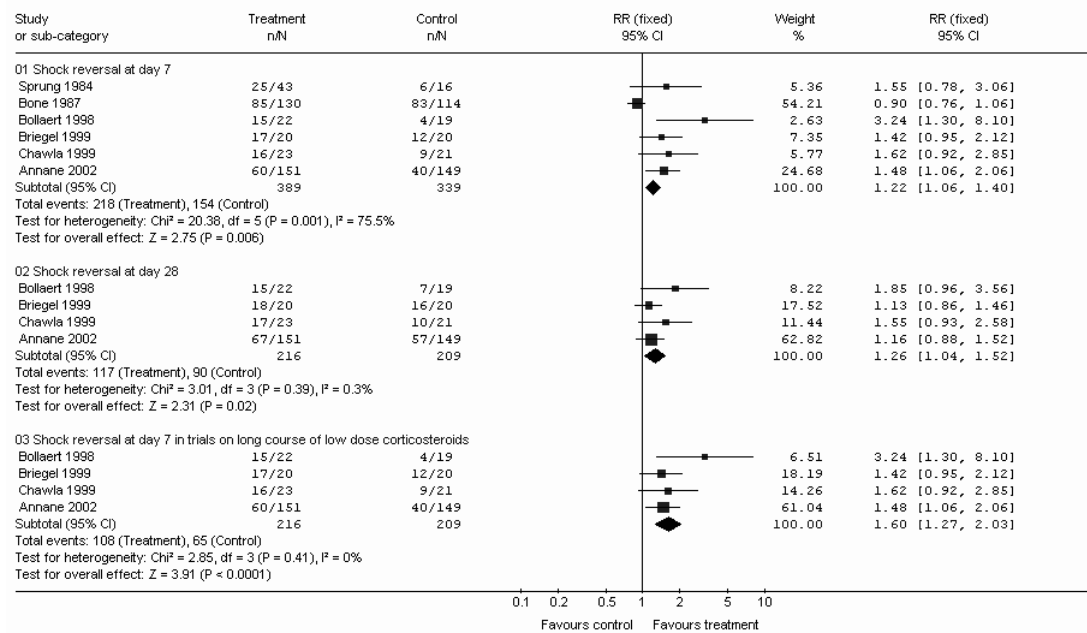


**Abb. 1: Metaanalyse 28-Tage Letalität**

Dargestellt ist der Effekt von Studien mit hoch dosierten und niedrig dosierten Glucocorticoiden auf die 28-Tage-Letalität. Fasst man alle Studien zusammen, so ist die Therapie mit GC bezüglich der Gesamtletalität nicht wirksam. Nur in Studien mit niedrig dosiertem GC wird das relative Risiko, zu versterben, signifikant reduziert. Die Größe der quadratischen Symbole entspricht der prozentualen Gewichtung der Studie. Die horizontalen Linien geben das 95-prozentige Konfidenzintervall an. Die Position der Raute zeigt das Ergebnis der Metaanalyse an, die Breite entspricht dem 95-prozentigen Konfidenzintervall. Überschneidet das Konfidenzintervall die vertikale Linie bei einem ‚relative risk‘ von 1, ist der Effekt statistisch nicht signifikant.

**Krankenhaus-Letalität****Abb. 2: Metaanalyse Krankenhaus-Letalität**

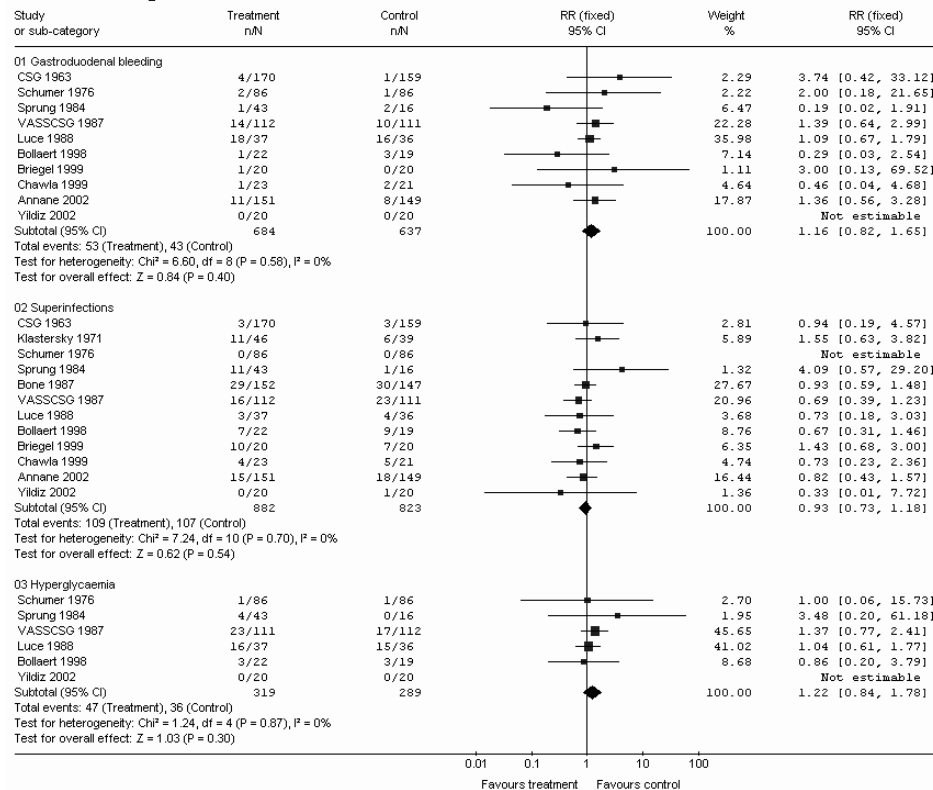
Dargestellt ist der Effekt von Studien mit hoch dosierten und niedrig dosierten Glucocorticoiden auf die 28-Tage-Letalität. Fasst man alle Studien zusammen, so ist die Therapie mit GC bezüglich der Gesamtletalität nicht wirksam. Nur in Studien mit niedrig dosiertem GC wird das relative Risiko im Krankenhaus zu versterben signifikant reduziert. Für weitere Erläuterungen s. Abb. 1.

**Schock-Reversibilität****Abb. 3: Metaanalyse Schock-Reversibilität**

Dargestellt sind Studien mit hoch und niedrig dosierten GC auf die Reversibilität des septischen Schocks am Tag 7 und am Tag 28 sowie von Studien mit niedrig dosierten HC auf die Schock-Reversibilität am Tag 7. Die Metaanalyse zeigt, dass auch unter Berücksichtigung von zwei Phase-III-Studien mit hoch dosierten GC die Therapie mit GC zu einer signifikanten hämodynamischen Stabilisierung führte. Dieser Effekt ist jedoch unter Berücksichtigung der Studien mit niedrig dosierten GC wesentlich stärker ausgeprägt. Für weitere Erläuterungen s. Abb. 1.



### Nebenwirkungen



**Abb. 4: Metaanalyse Nebenwirkungen von GC im septischen Schock**  
 Dargestellt ist das Risiko für das Auftreten von Superinfektionen, gastrointestinalen Blutungen oder Hyperglykämien während der Applikation von hoch oder niedrig dosierten GC bei Patienten mit einer schweren Sepsis oder einem septischen Schock. Die Metaanalyse zeigt, dass das Risiko für derartige Nebenwirkungen nicht signifikant erhöht ist. Für weitere Erläuterungen s. Abb. 1.

### **3. Eigene Ergebnisse – Eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Cross-over-Studie zur Erfassung hämodynamischer und immunologischer Effekte von niedrig dosiertem HC im septischen Schock**

Fasst man die bisherigen Ausführungen zusammen, so ergibt sich, dass im septischen Schock eine Therapie mit hoch dosierten GC über einen kurzen Zeitraum von 1 bis 2 Tagen mit erheblichen Risiken behaftet ist, auch wenn in einer Phase-III-Studie über ein kurzes Zeitfenster positive Effekte beschrieben wurden und postuliert wurde, dass eine Fortführung der Therapie eventuell von Vorteil sein könnte. Eine entsprechende Studie mit hoch dosierten GC ist nie durchgeführt worden. Auf Grund der dosisabhängigen Pharmakodynamik von GC ist bereits bei kurzzeitiger und noch stärker bei längerer Applikation von hohen Dosierungen mit einer ausgeprägten Immunsuppression zu rechnen. Eine derartige Therapie wird im Kontext der Gefahr einer Immunsuppression heute als obsolet angesehen. Im Gegensatz hierzu gilt die Applikation von niedrig dosiertem HC über mehrere Tage als vielversprechendes Therapiekonzept. Immunologische Untersuchungen im Rahmen von kontrollierten Studien wurden bislang weder für hoch dosierte noch für niedrig dosierte GC durchgeführt. Es war daher möglich, dass auch die Therapie mit relativ niedrigen Dosen von HC zu einer deutlichen Immunsuppression führen könnte.

Zur Beantwortung dieser und weiterer Fragestellungen (s.u.) wurde eine doppelblinde, randomisierte, Placebo-kontrollierte Cross-over-Studie zur Erfassung hämodynamischer und immunologischer Effekte von niedrig dosiertem HC im septischen Schock durchgeführt, die nun dargestellt werden soll [354].

#### **3.1 Fragestellung**

Die Studie hatte folgende Ziele:

1. Evaluation hämodynamischer Effekte von niedrig dosiertem HC.

2. Evaluation der Wirkung von niedrig dosiertem HC auf die Produktion von Stickstoffmonoxid.
3. Evaluation pro- und antiinflammatorischer Immunparameter während der Therapie mit niedrig dosiertem HC.
4. Evaluation der Effekte eines HC-Entzugs auf hämodynamische und immunologische Parameter.

## 3.2 Studienprotokoll

### 3.2.1 Patientenkollektiv

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Humboldt-Universität, Charité Campus Virchow-Klinikum, genehmigt und auf der Intensivstation der Klinik für Anästhesiologie und operativen Intensivmedizin in den Jahren 1997 bis 2000 durchgeführt.

Die Evaluierung geeigneter Patienten, die auf der Intensivstation einen septischen Schock entwickelten oder im septischen Schock aus auswärtigen Kliniken auf die Intensivstation verlegt wurden, erfolgte durch an der Studie beteiligte Ärzte. Die Definition des septischen Schocks basierte auf den in der Konsensuskonferenz von 1992 erarbeiteten Kriterien des ‚American College of Chest Physicians‘ und der ‚Society of Critical Care Medicine‘ (s. I.3). Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, wenn sie die folgenden Einschlusskriterien erfüllten und keine Ausschlusskriterien hatten.

#### A. Einschlusskriterien (sämtliche Kriterien I-IV müssen erfüllt sein)

I. **Einverständniserklärung** durch den Patienten, den gesetzlichen Vertreter oder nächsten Angehörigen.

II. **Zeichen der Infektion** (mindestens ein Kriterium a-d muss erfüllt sein)

- a) Nachweis von Granulozyten in normalerweise steriler Körperflüssigkeit.

- b) Durch eine positive Kultur oder Gram-Färbung nachgewiesene pathogene Mikroorganismen im Blut, Urin, Sputum oder sonst steriler Flüssigkeit.
- c) Eine offensichtliche Ursache für eine Infektion (z.B. Darmperforation und Peritonitis, purulente Wundverhältnisse).
- d) Sonstiger klinischer Nachweis einer Infektion (z.B. behandelte Pneumonie, Purpura fulminans).

**III. Zeichen der Sepsis** (mindestens 3 Kriterien von a-d müssen erfüllt sein)

- a) Fieber ( $> 38^{\circ}\text{C}$ ) oder Hypothermie ( $< 36^{\circ}\text{C}$ ).
- b) Maschinelle Beatmung oder Zeichen der respiratorischen Insuffizienz während der Spontanatmung (Atemfrequenz  $> 20/\text{min}$  oder  $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$ ).
- c) Tachykardie (Herzfrequenz  $> 90/\text{min}$ ).
- d) Leukozytose ( $> 12.000 \text{ Zellen}/\mu\text{l}$ ) oder Leukopenie ( $< 4.000 \text{ Zellen}/\mu\text{l}$ ) oder Linksverschiebung ( $> 10 \%$  unreife neutrophile Granulozyten).

**IV. Zeichen des septischen Schocks** (beide Kriterien müssen erfüllt sein)

- a) Ein systolischer Blutdruck  $< 90 \text{ mmHg}$  oder ein Abfall des systolischen Blutdrucks von  $> 50 \text{ mmHg}$  vom Ausgangswert (für mindestens 1 Stunde) bei Patienten mit arterieller Hypertonie, trotz zuvor erfolgter adäquater Flüssigkeitstherapie.
- b) Bedarf von Noradrenalin in jeder Dosierung zur Aufrechterhaltung eines mittleren arteriellen Drucks  $> 70 \text{ mmHg}$ .

B. Ausschlusskriterien (keines der Kriterien darf erfüllt sein)

- Alter  $< 18$  Jahre.
- Schwangerschaft.
- Therapie mit GC innerhalb der letzten 3 Monate.

- Extracorporale Membranoxygenierung (ECMO).
- Immunsuppressive Therapie.
- Moribunder Status.
- Hämatologische Grunderkrankung oder HIV.
- Teilnahme an einer anderen therapeutischen Studie.

### **3.2.2 Randomisierung und Verblindung**

Die Randomisierung erfolgte mittels vorgefertigter verschlossener Briefumschläge, die der Apotheke in 2 Blöcken für jeweils 10 Patienten der HC Gruppe 1 (HC-1) und 10 Patienten der Gruppe HC-2 zur Verfügung gestellt wurden. Nach Einschluss eines Patienten wurde die Studienmedikation von der Apotheke abgerufen.

Die Durchführung der hämodynamischen Messungen und die Datenerhebung erfolgten durch Ärzte der Intensivstation und Doktoranden. Die immunologischen Analysen wurden von einer MTA und Doktoranden, die an der Patientenversorgung nicht direkt beteiligt waren, vorgenommen. Kein Mitarbeiter der Studie hatte Zugang zum Verblindungscode.

### **3.2.3 Studienmedikation**

Die Studienmedikation wurde in der Zentralapothek des Campus Virchow-Klinikum zubereitet. Hierfür wurden 50ml Perfusorspritzen mit kommerziell erhältlichem HC (Firma Pharmacia/Upjohn) oder 0,9 % NaCl unter sterilen Kautelen bestückt und verblindet an die Intensivstation geliefert. Ein Medikationsblock bestand aus insgesamt 4 Perfusorspritzen, eine Spritze mit der Loading-Dosis von Verum oder Placebo und 3 Spritzen mit HC oder Placebo für die kontinuierliche Applikation. Die Medikation für jeweils eine Studienperiode (3 Tage) wurde bei 4°C auf der Intensivstation gelagert.

### **3.2.4 Studiendesign**

Die Studiengruppe HC-1 erhielt nach einem Bolus von 100 mg HC über 30 min bis zum 3. Tag 10 mg HC pro Stunde und dann Placebo bis zum 6. Tag. Die Gruppe HC-2 erhielt zuerst Placebo bis Tag 3, gefolgt von Verum bis Tag 6 (Abb. 5). Die Applikation der Medikation erfolgte kontinuierlich über einen

zentralvenösen Zugang. Patienten, die nach Beendigung der Studie weiterhin einen Bedarf an Noradrenalin hatten oder im weiteren Verlauf erneut noradrenalinpflichtig wurden, erhielten HC entsprechend der Indikationsstellung des behandelnden Arztes.

### **3.2.5 Hämodynamische Therapie**

Die hämodynamische Therapie bestand in Volumensubstitution und Aufrechterhaltung eines adäquaten Perfusionsdrucks unter Verwendung von Noradrenalin als Vasopressor. Als orientierende Parameter des Volumenstatus fanden u.a. der zentralvenöse Druck (12-15 mmHg) und der pulmonal-kapilläre Verschlussdruck (12-15 mmHg), die Diurese ( $> 1$  ml/kg KG/h) und die periphere Durchblutung, das Herzzeitvolumen bzw. der Herzindex und die zentralvenöse Sauerstoff-Sättigung ( $> 70$  %) Berücksichtigung. Die Volumensubstitution erfolgte mit kolloidalen Lösungen (HÄS 6%, Humanalbumin), Erythrozytenkonzentraten bei einem Hämoglobinwert  $< 10$  mg/dl und Frischplasma bei entsprechender hämostatischer Indikation. Ein mittlerer arterieller Druck von  $> 70$  mmHg wurde als Zielgröße angestrebt, die Noradrenalin-Dosierung wurde dem mittleren arteriellen Druck entsprechend angepasst.

### **3.2.6 Sonstige Therapie**

Die Behandlung der Patienten erfolgte nach den Standards zur Therapie der Sepsis und beinhaltete entsprechend der individuellen Indikation u.a. chirurgische Herdsanierung, druckkontrollierte Beatmung mit positivem endexpiratorischem Druck, Analgosedierung mit Opiaten und Benzodiazepinen. Eine frühzeitige enterale Ernährung wurde angestrebt. Bei Patienten mit akutem Lungenversagen erfolgte eine regelmäßige Lagerungstherapie, es wurde das Konzept der ‚permissiven Hyperkapnie‘ angewendet, bei entsprechender Indikation wurde eine Inhalation mit Stickstoffmonoxid vorgenommen. Bei Patienten mit einem Nierenversagen wurde eine intermittierende oder kontinuierliche Hämodialyse bzw. Hämofiltration vorgenommen.

### **3.3 Methoden**

#### **3.3.1 Hämodynamische Messungen**

Bei allen Patienten wurden hämodynamische Parameter über intraarterielle und Pulmonalarterienkatheter kontinuierlich registriert und zum Zeitpunkt der Messung protokolliert. Die Bestimmung des Herzzeitvolumens erfolgte mit der Thermodilutionsmethode. Die Berechnung abhängiger Parameter erfolgte mit entsprechenden Standardformeln. Folgende Parameter wurden in 8-stündlichen Intervallen erhoben: mittlerer arterieller Druck (MAP), mittlerer pulmonal-arterieller Druck (MPAP), Herzfrequenz (HF), systemischer Gefäßwiderstand (SVR), pulmonal-arterieller Gefäßwiderstand (PVR), Herzindex (HI), zentralvenöser Druck (ZVD), pulmonal-kapillärer Verschlussdruck (PCWP), Körperkerntemperatur und Noradrenalin-Bedarf. Die Messungen erfolgten in Rückenlage.

#### **3.3.2 Blutentnahme und Verarbeitung**

Die Blutentnahmen erfolgten direkt vor Studienbeginn und täglich über einen Zeitraum von 6 Tagen aus arteriellen oder zentralvenösen Zugängen. Blutproben für die Bestimmung von humoralen Parametern wurden nach der Entnahme bis zur Weiterverarbeitung auf Eis aufbewahrt. Nach der Zentrifugation (10 min, 3000 rpm, 4°C) wurden Plasma- und Serumproben bis zur Analyse bei -80°C gelagert. Durchflusszytometrische Analysen erfolgten innerhalb von 4 Stunden nach der Blutentnahme.

#### **3.3.3 Durchflusszytometrie**

Die Durchflusszytometrie wurde mit dem FACScan® der Firma Becton Dickinson (BD, Heidelberg) nach Standardprotokollen durchgeführt: Für die Doppelfarben-Markierung zellgebundener Adhäsionsmoleküle wurden Fluorescein-isothiocyanat-(FITC)- und Phycoerythrin-(PE)-konjugierte monoklonale Antikörper verwendet: 100 µl EDTA-Blut wurden in Polystyrol-Röhrchen mit 20 µl einer gesättigten Antikörpermischung für 20 min in Dunkelheit inkubiert, anschließend mit FACS-Lysing-Solution® lysiert und nach dem Waschen (PBS) im FACScan® analysiert. Folgende Antikörper (BD) wurden verwendet: CD3-FITC/CD4-PE, CD3-FITC/CD8-PE, CD16-

FITC/CD56-PE, CD3-FITC/CD19-PE, CD45-FITC/CD14-PE, CD64-PE, CD11b-FITC, CD14-FITC/Anti-HLA-DR-PE. Die Differenzierung einzelner Zellpopulation erfolgte durch ‚gating‘ charakteristischer Streulichtsignale („forward“ und „side light scatter“) und deren spezifischen Fluoreszenzintensität. Zur Quantifizierung der unspezifischen Hintergrundfluoreszenz wurden FITC- und PE-konjugierte isotypische monoklonale Antikörper verwendet. Die statistische Auswertung der prozentualen Zellverteilung und geometrischen mittleren Fluoreszenzintensität erfolgte mit der CellQuest®-Software (BD).

Für die in-vitro-Quantifizierung der Phagozytosekapazität (Phagotest®) und Bildung von reaktiven Sauerstoffradikalen (Bursttest®) von Granulozyten und Monozyten wurden kommerziell erhältliche Assays der Firma Orpegen Pharma (Heidelberg) verwendet und die Lithium-heparinisierten Vollblutproben nach den Angaben des Herstellers verarbeitet.

### **3.3.4 Weitere Methoden**

Die Bestimmung von Interleukin 4, 8, 10, 12p70 und Interferon- $\gamma$  (BD Pharmingen, Hamburg), löslichem E-Selektin (BenderMed, Alexis, Wien), IL-6 (R&D, Wiesbaden) und löslichen Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor I und II (Biosource, Ratingen) erfolgte mit dem ‚enzyme linked immunosorbant assay‘ (ELISA) nach den Angaben des Herstellers. Die Bestimmung von Cortisol im Serum erfolgte mit einem ‚solid-phase‘ Radioimmunoassay (Biermann, Bad Nauheim) und wurde im endokrinologischen Labor der Medizinischen Klinik der Charité (Prof. Gräf) durchgeführt. Die Bestimmung ACTH im Serum wurde von der Firma Brahms (Berlin) mittels dem Chemilumineszenz Immunoassay (Lumitest) durchgeführt. Die Bestimmung der Leukozytenzahl erfolgte mit dem Cell-Dyn 1600 (Abbott, Wiesbaden). Die Bestimmung von Nitrit/Nitrat erfolgte im Serum nach enzymatischer Reduktion von Nitrat mit Nitrat-Reduktase/ $\beta$ -Nicotinamindialdehyd und Proteinfällung mit Natriumhydroxid/Zinksulfat, mit Griess-Reagenz (Sulfanilamid + N-[1-naphtyl]-ethylendiamin) colorimetrisch bei 550 nm. Für die Berechnung des SOFA-Scores [355] („sepsis-related organ failure assessment“) und SAPS-II-Scores [356] („simplified acute physiology score“)



wurden routinemäßig erhobene Laborparameter und klinische Daten verwendet.

### **3.3.5 Statistik**

Die Auswertung des Cross-over Versuchs erfolgte nach den Empfehlungen für die statistische Analyse von Cross-over-Studien von S. Senn unter Berücksichtigung HC-abhängiger und -unabhängiger Effekte (für eine detaillierte Darstellung siehe Abb.5) [357]. Veränderungen innerhalb einer Studienperiode und Gruppe für die Perioden HC am Tag 0-3 und Tag 4-6 bzw. Placebo am Tag 0-3 und Tag 4-6 wurden mit dem Friedman-ANOVA-Test für nicht-parametrische gepaarte Messwiederholungen untersucht. Nominale Daten wurden mit dem Fisher's-Test und Korrelationen mit dem Spearman Korrelationskoeffizienten analysiert. Die ‚false discovery rate procedure‘[358] zur Korrektur eines möglichen Typ-I-Fehlers bei multiplen Messwiederholungen ergab ein korrigiertes Signifikanzniveau von  $p < 0,02$ . Soweit nicht anders angegeben, werden die Ergebnisse als Mittelwert und 95-Prozent-Konfidenzintervall dargestellt. Für die Auswertung hämodynamischer Daten wurden die Mittelwerte für einzelne Parameter von jeweils 2 bis 3 hämodynamischen Messungen, die in einem Zeitraum von 24 Stunden durchgeführt wurden, berechnet und für die weitere statistische Auswertung zugrunde gelegt. Die Statistik und Grafiken wurden mit GraphPAD Prism® (GraphPad Software Inc., San Diego, Kalifornien) erstellt.

### **3.4 Ergebnisse**

#### **3.4.1 Patienten**

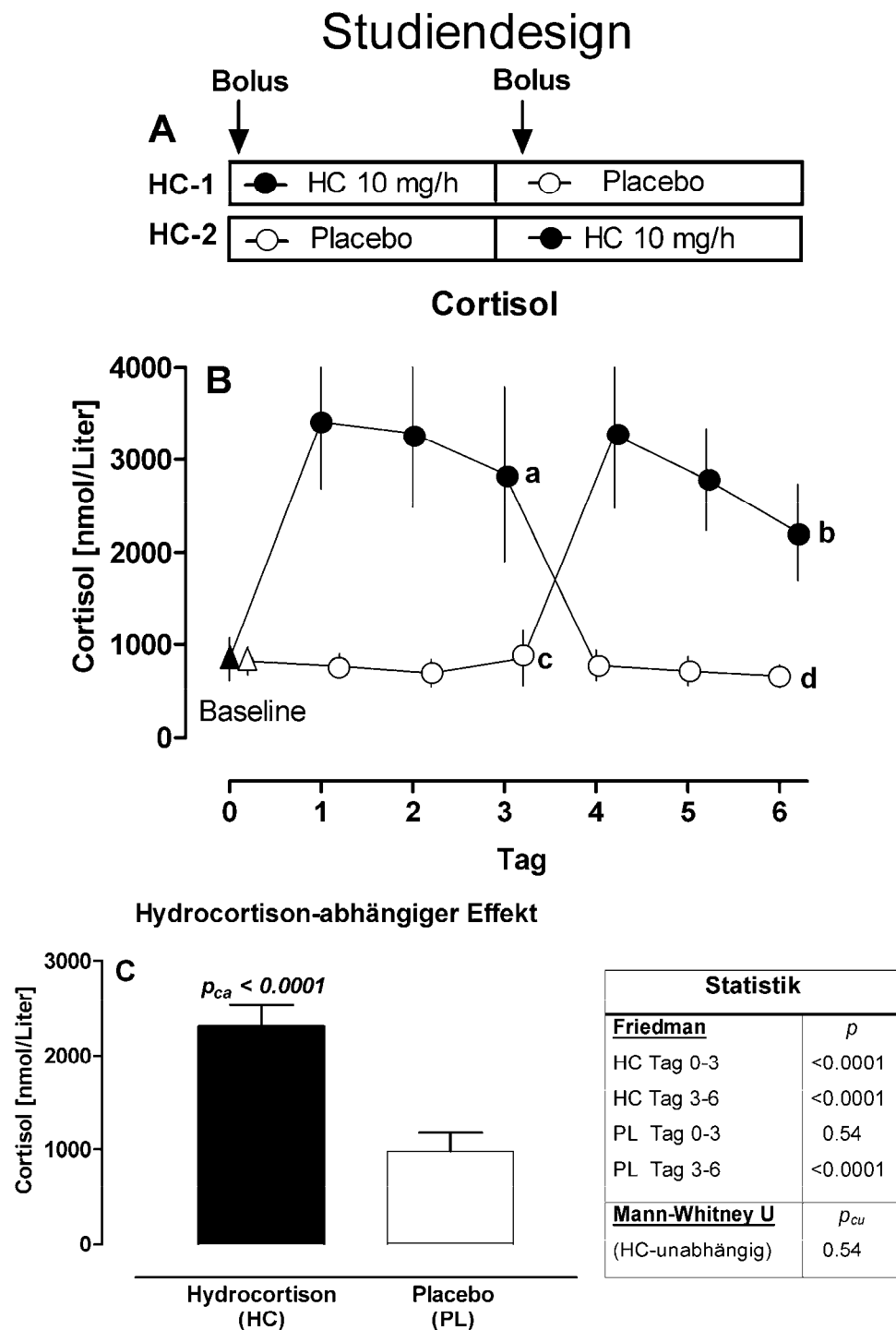
Von März 1997 bis September 2000 erfüllten insgesamt 59 Patienten die Kriterien des septischen Schocks. Von diesen 59 Patienten wurden 40 Patienten in die Studie eingeschlossen. Neunzehn Patienten wurden aus folgenden Gründen nicht eingeschlossen: 13 Patienten hatten eine positive Glucocorticoid-Anamnese, 1 Patient hatte eine hämatologische Grunderkrankung, 1 Patient wurde mit ECMO behandelt, 2 Patienten befanden sich in einem moribunden Stadium, und bei 2 Patienten wurde die Studienteilnahme von Angehörigen abgelehnt. Patienten, die einen septischen Schock auf der Intensivstation entwickelten, wurden innerhalb von 48 Stunden eingeschlossen. Bei Patienten, die von auswärtigen Krankenhäusern auf die Intensivstation verlegt wurden, erfolgte der Einschluss zum frühest möglichen Zeitpunkt nach der Aufnahme.

Zwischen den beiden Gruppen HC-1 und HC-2 fanden sich zum Zeitpunkt des Einschlusses keine signifikanten Unterschiede bezüglich folgender Parameter (s. Tab.1): Alter, Geschlecht, SAPS-II-Score, SOFA-Score, Zeitraum zwischen dem Beginn des septischen Schocks und dem Studienbeginn, Grunderkrankungen, Art der Infektion und Erregerspektrum. Keiner der Patienten verstarb während des Beobachtungszeitraums von 6 Tagen. Die Krankenhaus- und Intensivstation-Letalitätsrate betrug 30 Prozent in beiden Gruppen.

**Tabelle 1: Patientencharakteristika**

	<b>HC-1 (n=20)</b>	<b>HC-2 (n=20)</b>	<b>p-Wert</b>
Alter (Jahre)	54 (46;63)	50 (42;58)	0,37
Geschlecht (männlich)	13	13	
SAPS-II	42 (35;49)	42 (36;48)	0,96
SOFA	9,7 (8,5;10,9)	10,4 (9,1;10,7)	0,42
Verstorben	6	6	
<b>Zeit zwischen Schock- und Studienbeginn (Stunden)</b>			
< 24	4	4	
24-48	7	10	0,52
48-120	6	4	0,71
> 120	3	2	
<b>Grunderkrankung (mehrere sind möglich)</b>			
Trauma	6	5	
ARDS	14	16	
Pneumonie	8	10	
Gastrointestinal	10	8	
Andere	1	1	
<b>Ort der Infektion</b>			
Pulmonal	12	13	
Gastrointestinal	8	6	
Weichteil	0	1	
<b>Mikrobiologie</b>			
Gram-positiv	3	5	0,69
Gram-negativ	10	5	0,19
Gram-positiv/-negativ	3	3	
Pilze	1	0	
Nicht identifiziert	3	7	0,27

### 3.4.2 Effekte von HC auf den Cortisolspiegel



**Abb. 5: Studiendesign und Cortisolspiegel**

**A:** Patienten im septischen Schock erhielten randomisiert, nach Erhebung der Ausgangswerte (Baseline, schwarze und weiße Dreiecke in ‚B‘), in der Gruppe HC-1 nach einem Bolus von 100 mg Hydrocortison

für 3 Tage Verum (schwarze Kreise), gefolgt von Placebo (weiße Kreise) bis zum Tag 6, die Gruppe HC-2 erhielt nach einem Placebo-Bolus zuerst für 3 Tage Placebo, gefolgt von Verum bis zum Tag 6. B: Die Gabe von HC führte in beiden Gruppen zu einem signifikanten Anstieg des Plasma-Cortisols und zu einem Abfall von Cortisol in HC-1 auf den Ausgangswert innerhalb von 24 Stunden nach Beendigung der Therapie. Dargestellt sind die Mittelwerte und das 95-prozentige Konfidenzintervall (95% CI). C: Zur Patienten-individuellen Erfassung des Effekts von HC auf den zu untersuchenden Parameter wurden die Mittelwerte am Ende der jeweiligen Periode (*a* versus *d* und *b* versus *c* in Abb. B) im gepaarten Wilcoxon-Rangsummen-Test verglichen. Der  $p_{ca}$ -Wert beschreibt den  $p$ -Wert des ‚Cortisol-abhängigen‘ Effekts. Dargestellt sind die Mittelwerte und der ‚standard error of the mean‘ (SEM). Veränderungen innerhalb einer Periode (siehe Tabelle Statistik) wurden mit dem nicht-parametrischen one-way-ANOVA für gepaarte Messwiederholungen (Friedman-Test) analysiert. Die Quantifizierung eines Carry-over- oder sonstigen HC-unabhängigen Therapieeffekts erfolgte durch den Vergleich der Mittelwerte aus den Differenzen am Ende der Perioden in den Gruppen HC-1 und HC-2 (*a* minus *d* versus *b* minus *c* in Abb. B) mit dem Mann-Whitney-U-Rangsummen-Test. Der  $p_{cu}$ -Wert beschreibt den  $p$ -Wert des ‚Cortisol-unabhängigen‘ Effekts. Ein  $p$ -Wert < 0,02 wurde als signifikant angesehen. Der Umrechnungsfaktor für Cortisol beträgt:  $\mu\text{g/dl} \times 27,5 = \text{nmol/L}$ .

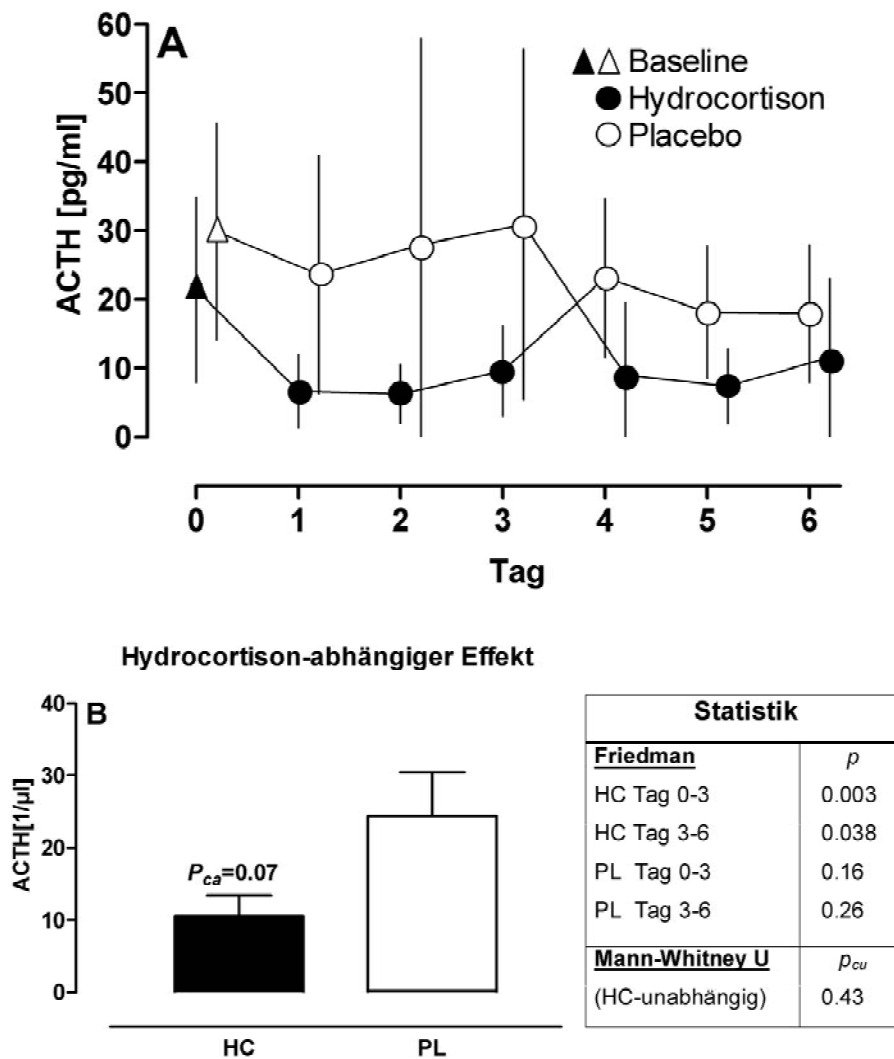
Die Konzentration von Cortisol im Plasma vor Applikation der Studienmedikation (Baseline) war in beiden Gruppen vergleichbar und betrug für HC-1 844 (Mittelwert) nmol/L (95% CI: 614,1074) und für die Gruppe HC-2 822 nmol/L (670,974). Zwei Patienten in der Gruppe HC-2 hatten niedrige Ausgangswerte. Bei einem der Patienten kam es während Placebophase in den ersten 3 Tagen zu einem spontanen Anstieg des Cortisols von 218 nmol/l auf 351 nmol/l, bei dem anderen Patienten blieben die Cortisolwerte niedrig (209-222 nmol/l). Beide Patienten überlebten.

Insgesamt stieg durch die Applikation von HC Cortisol in beiden Gruppen im Mittel um den Faktor 5 (1,6-16) an und betrug in der Spitze am ersten Tag nach Verum-Gabe in der Gruppe HC-1 3407 nmol/l (95% CI: 2679,4135) und

in der Gruppe HC-2 3268 nmol/l (2472, 4064). Der Cortisolanstieg war unabhängig vom Ausgangswert des Plasmacortisols, dem Zeitpunkt der Verumgabe (HC-1 oder HC-2) oder anderen Patienten-Charakteristika. Nach Beendigung der Verumgabe fielen die Cortisolwerte innerhalb von 24 Stunden wieder auf das Ausgangsniveau ab. Der HC-abhängige Effekt auf die Cortisolwerte war signifikant ( $p_{ca} < 0,0001$ ) (Abb. 5).

### 3.4.3 Effekte von HC auf den ACTH-Spiegel

Die Therapie mit niedrig dosiertem HC führte zu einer signifikanten Reduktion der ACTH-Plasmaspiegel in der Gruppe HC-1 ( $p = 0,003$ ) und zu einer deutlichen, jedoch nicht signifikanten Reduktion von ACTH in der Gruppe HC-2 ( $p = 0,038$ ). Die Beendigung der HC-Therapie hatte einen in der graphischen Darstellung deutlichen, im Friedman-Test jedoch nicht signifikanten Anstieg der ACTH-Sekretion zur Folge. Ebenfalls deutlich zu erkennen ist das Überschneiden der Kurven durch das Cross-over-Design. Die Statistik für den HC-abhängigen Effekt ergab jedoch kein signifikantes Ergebnis für die Wirkung von HC auf die ACTH-Plasmakonzentration ( $p_{ca} = 0,07$ ). Die statistische Auswertung steht hier im Gegensatz zu den sichtbaren Veränderungen im Kurvenverlauf, der trotz fehlender Signifikanz einen Einfluss von HC auf die ACTH-Produktion vermuten lässt. Es ist möglich, dass die Ursache für diese Diskrepanz zum einen in der Streuung der Messwerte und zum anderen in der geringeren Zahl der untersuchten Patienten liegt, d.h. es wurden hier nur die Plasmaproben von 20 Patienten und nicht, wie bei den übrigen Parametern, von 40 Patienten analysiert. Ein Typ-II-Fehler erscheint daher als sehr wahrscheinlich. Zusammenfassend sprechen die Ergebnisse dafür, dass die Therapie mit niedrig dosiertem HC zu einer reversiblen Suppression der ACTH-Sekretion führt.



**Abb. 6: Adrenocorticotropes Hormon (ACTH)**

Verlaufsdarstellung der durch HC oder Placebo induzierten Effekte auf die ACTH-Plasmaspiegel ( $n = 20$ , Mittelwert  $\pm$  95% CI) (A). Im Gegensatz zu den HC-unabhängigen Effekten ( $p_{cu} = 0,43$ ) war der HC-abhängige Effekt zwar nicht signifikant, zeigte jedoch eine deutliche Tendenz ( $p_{ca} = 0,07$ , Mittelwert + SEM) (B). Für weitere Erläuterungen s. Abb. 5.

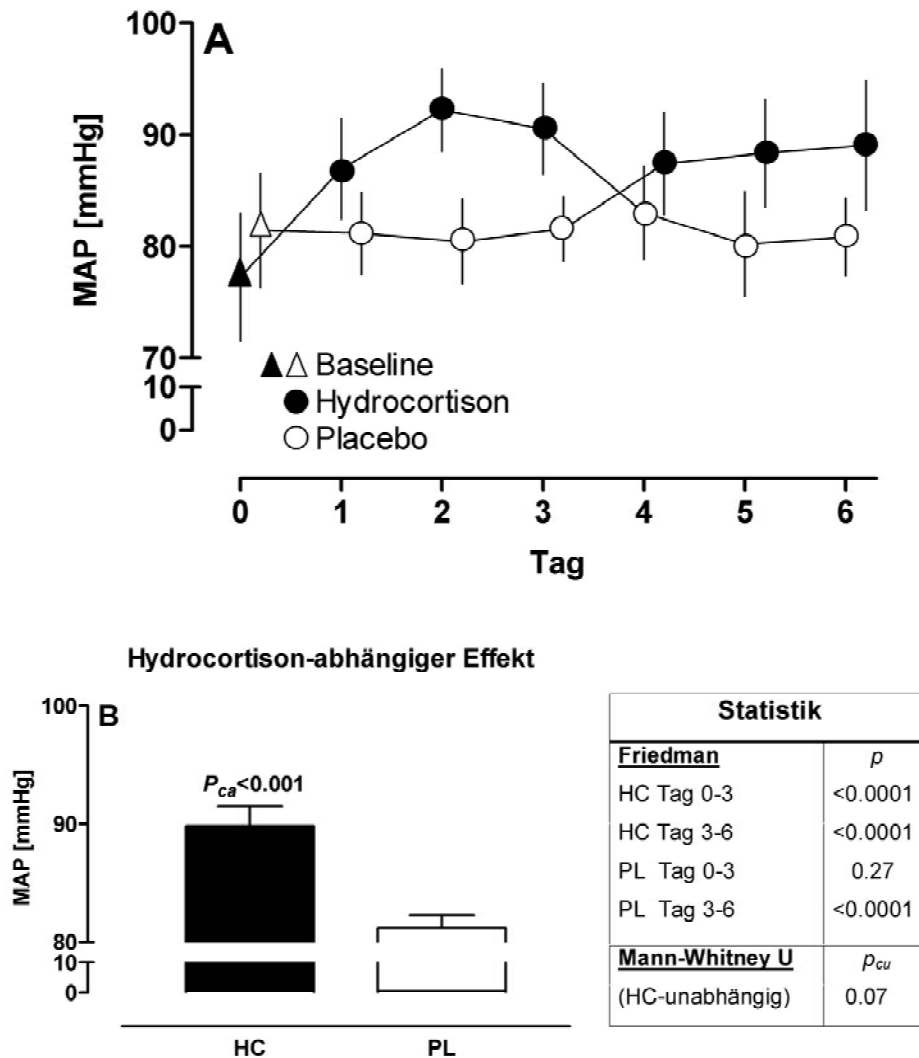
#### 3.4.4 Effekte von HC auf hämodynamische Parameter

Die Therapie mit HC hatte unabhängig vom Zeitpunkt der Applikation von Verum (Tag 1 bzw. Tag 3 nach dem Studieneinschluss) eine signifikante Stabilisierung der Hämodynamik zur Folge. Die Veränderungen waren gekennzeichnet durch den Anstieg des mittleren arteriellen Blutdrucks (Abb. 7) und des systemischen Gefäßwiderstandes (Abb. 8) sowie den Abfall der Herzfrequenz (Abb. 9) und des Herzindex (Abb. 10). Die Stabilisierung war zudem an der signifikanten Reduktion des Noradrenalin-Bedarfs erkennbar (Abb. 11). Sowohl in der Placebogruppe als auch in der Verumgruppe konnte Noradrenalin deutlich reduziert werden, der verminderte Bedarf in der Verumgruppe war jedoch während der ersten 3 Tage deutlicher ausgeprägt als in der Placebogruppe. Obwohl unter HC der Noradrenalin-Bedarf deutlich niedriger war, hatten die Patienten signifikant höhere Blutdruck- und systemische Widerstandswerte, eine signifikant niedrigere Herzfrequenz und einen geringeren Herzindex. Die Beendigung der Verumphase am Tag 3 führte zu Rebound-Effekten, d.h. dem Abfall des MAP und SVR, sowie Anstieg von HF und CI auf die Ausgangswerte (Abb. 8-10). Am Tag 3 konnten in der Gruppe HC-1 von 20 Patienten 14 und in der Gruppe HC-2 von 20 Patienten 6 ohne Noradrenalin therapiert werden ( $p = 0,025$ ), am Tag 6 waren in HC-1 von 20 Patienten 12 und in HC-2 von 20 Patienten 17 ohne Noradrenalin-Therapie ( $p = 0,15$ ). Insgesamt benötigten 30 Prozent (6/20) der zuvor Noradrenalin-freien Patienten nach dem HC-Entzug am Tag 3 erneut Vasopressoren.

Im Gegensatz zu den Effekten auf den systemischen Kreislauf führte die Therapie mit HC zu keiner signifikanten Veränderung der kardialen Füllungsdrücke ZVD (Abb. 12) oder PCWP (Abb. 14) oder des pulmonalen Gefäßwiderstandes (Abb. 13).



### 3.4.4.1 Mittlerer arterieller Druck

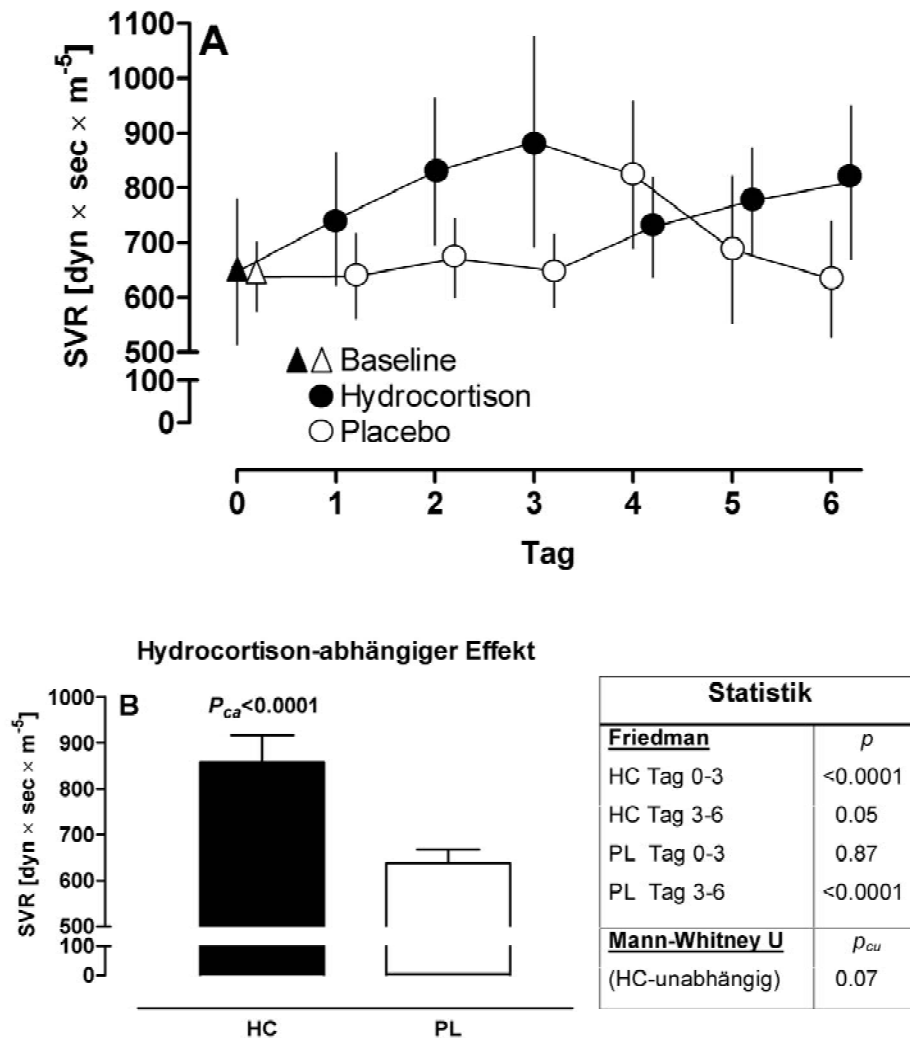


**Abb. 7: Mittlerer arterieller Druck**

Verlaufsdarstellung der durch HC oder Placebo induzierten

Veränderungen auf den mittleren arteriellen Druck (MAP) (Mittelwert  $\pm$  95% CI) (A). Beachte die Zunahme des MAP nach Beendigung der Therapie am Tag 3 in der Gruppe HC-1 (Rebound-Phänomen,  $p < 0,0001$ ). Im Gegensatz zu den HC-unabhängigen Effekten ( $p_{cu} = 0,07$ ) war der HC-abhängige Effekt signifikant ( $p_{ca} < 0,001$ , Mittelwert + SEM) (B). Für weitere Erläuterungen s. Abb. 5.

### 3.4.4.2 Systemischer Gefäßwiderstand



**Abb. 8: Systemischer Gefäßwiderstand**

Verlaufsdarstellung der durch HC oder Placebo induzierten

Veränderungen auf den systemischen Gefäßwiderstand (SVR)

(Mittelwert  $\pm$  95% CI) (A). Beachte die Zunahme des Widerstands nach

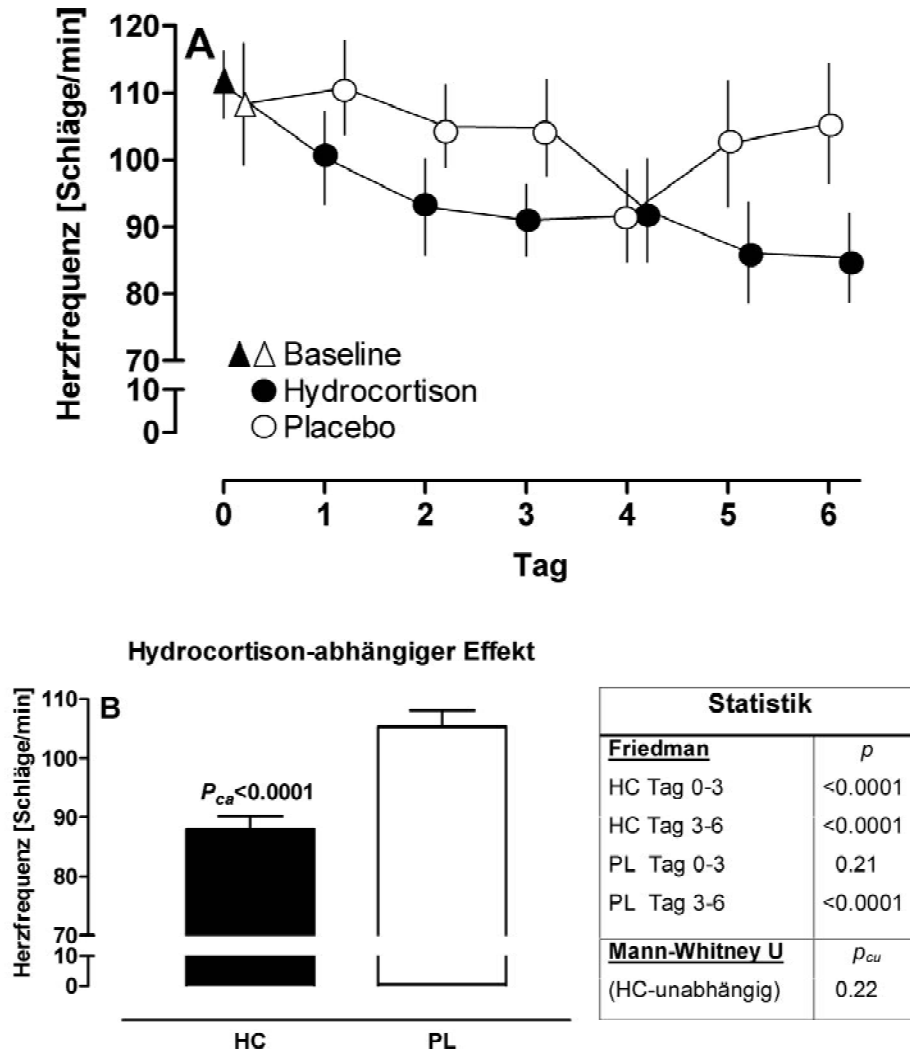
Beendigung der Therapie am Tag 3 in der Gruppe HC-1 (Rebound-

Phänomen,  $p < 0,0001$ ). Im Gegensatz zu den HC-unabhängigen

Effekten ( $p_{cu} = 0,07$ ) war der HC-abhängige Effekt signifikant ( $p_{ca} <$

0,0001, Mittelwert + SEM) (B). Für weitere Erläuterungen s. Abb. 5.

### 3.4.4.3 Herzfrequenz

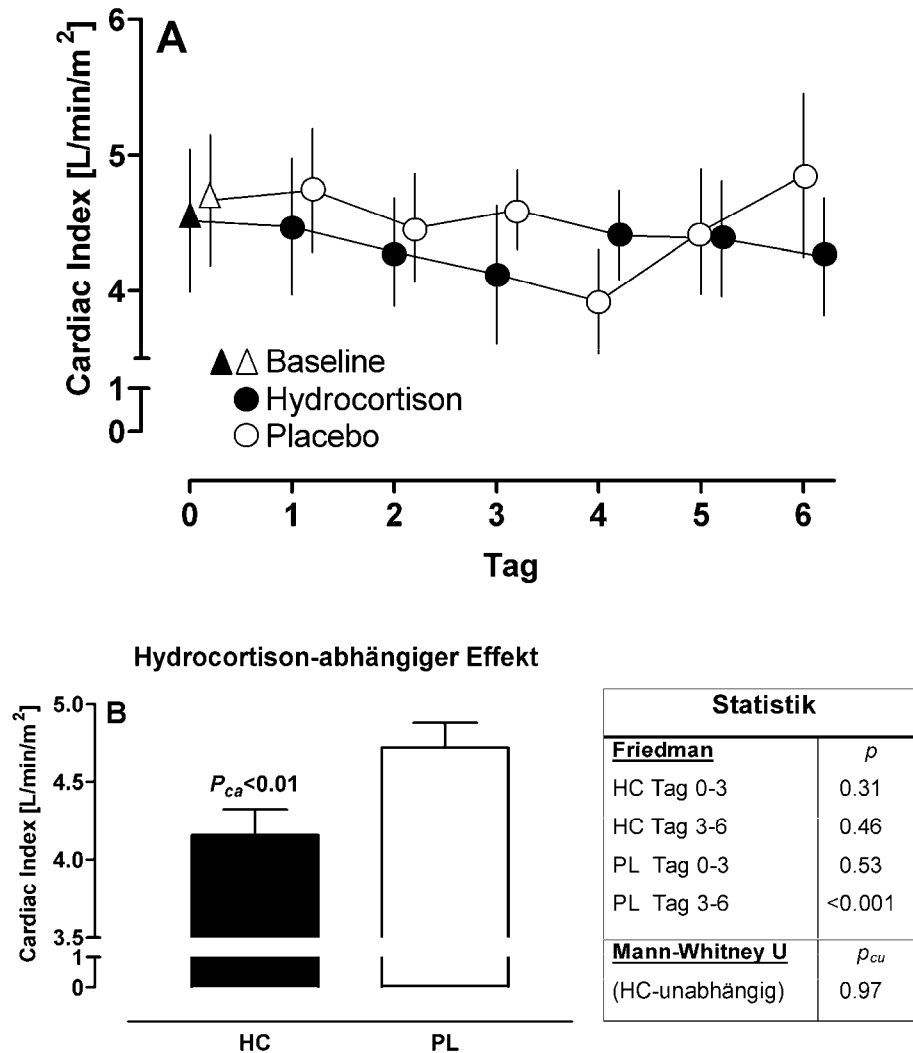


**Abb. 9: Herzfrequenz**

Verlaufsdarstellung der durch HC oder Placebo induzierten

Veränderungen auf die Herzfrequenz (Mittelwert  $\pm$  95% CI) (A). Beachte die Zunahme der Herzfrequenz nach Beendigung der Therapie am Tag 3 in der Gruppe HC-1 (Rebound-Phänomen,  $p < 0,0001$ ). Im Gegensatz zu den HC-unabhängigen Effekten ( $p_{cu} = 0,22$ ) war der HC-abhängige Effekt signifikant ( $p_{ca} < 0,0001$ , Mittelwert + SEM) (B). Für weitere Erläuterungen s. Abb. 5.

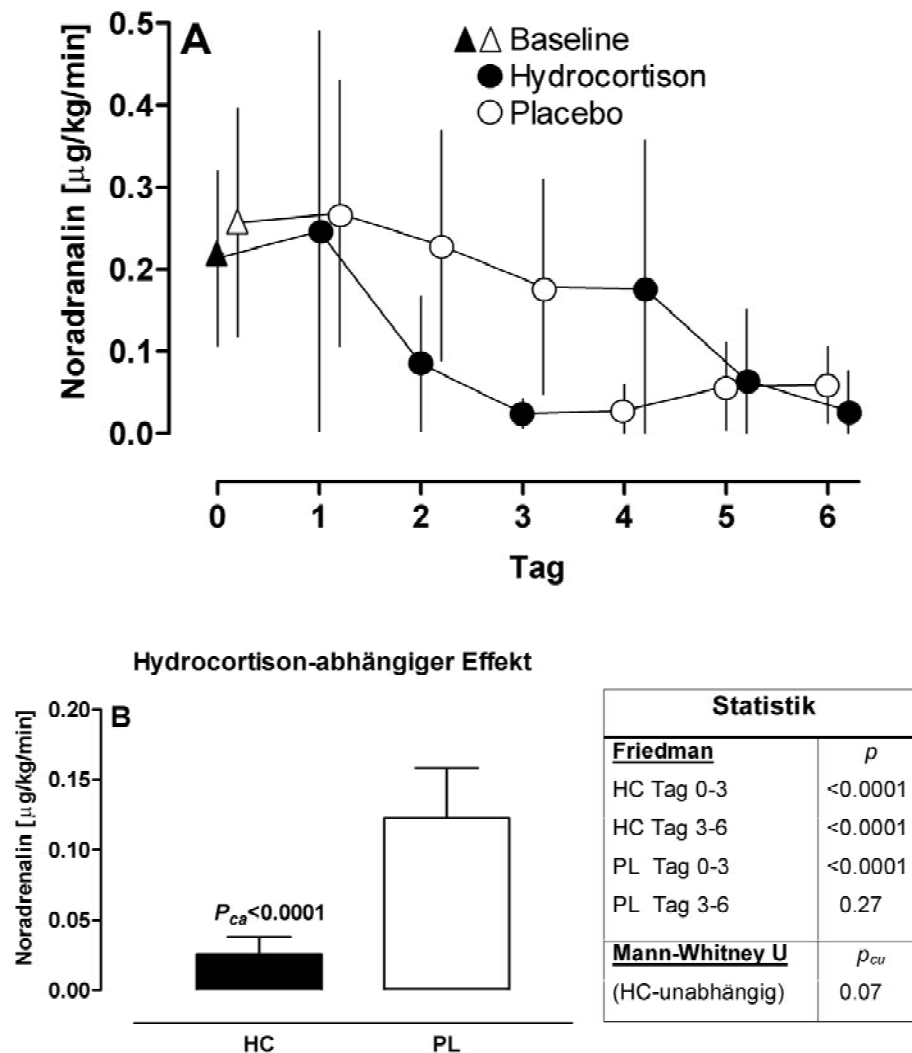
### 3.4.4.4 Herzindex



**Abb. 10: Herzindex**

Verlaufsdarstellung der durch HC oder Placebo induzierten Veränderungen auf den Herzindex („cardiac index“) (Mittelwert  $\pm$  95% CI) (A). Beachte die Zunahme des Herzindex nach Beendigung der Therapie am Tag 3 in der Gruppe HC-1 (Rebound-Phänomen,  $p < 0,001$ ). Im Gegensatz zu den HC-unabhängigen Effekten ( $p_{cu} = 0,97$ ) war der HC-abhängige Effekt signifikant ( $p_{ca} < 0,01$ , Mittelwert + SEM) (B). Für weitere Erläuterungen s. Abb. 5.

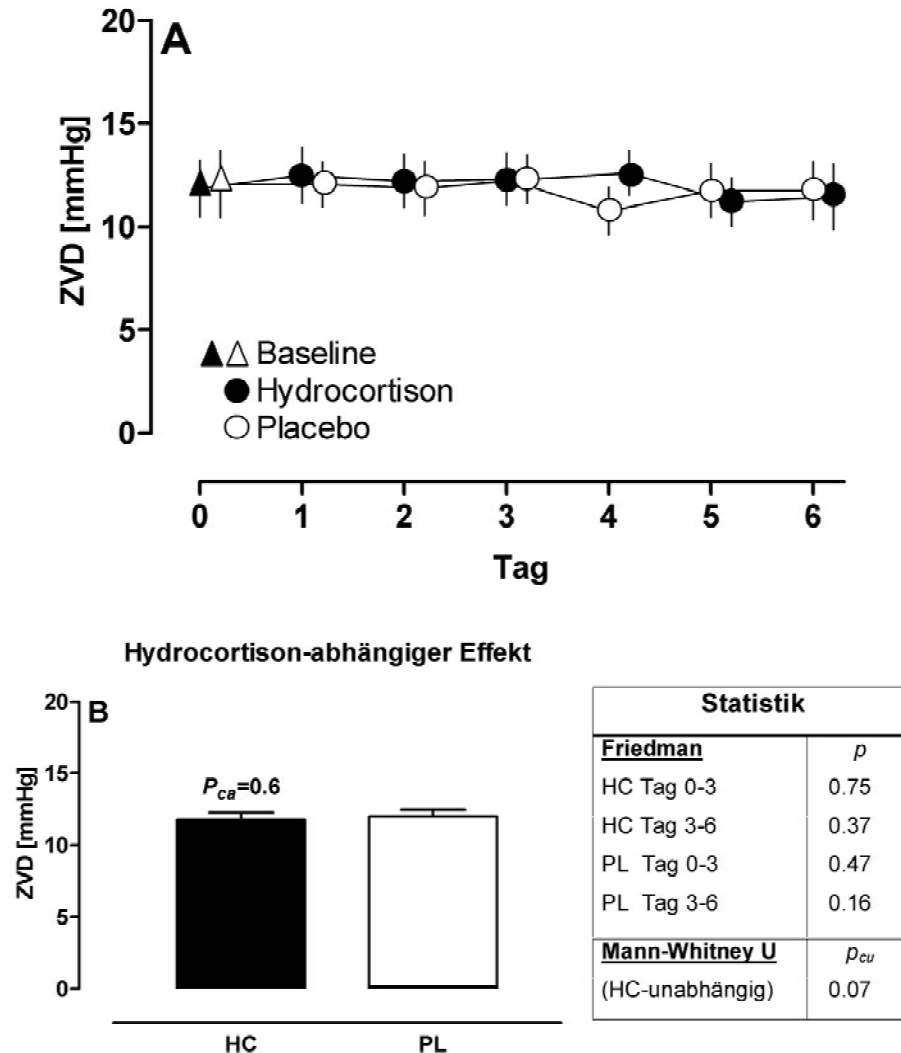
### 3.4.4.5 Noradrenalin



**Abb. 11: Noradrenalin**

Verlaufsdarstellung der durch HC oder Placebo induzierten Effekte auf die Applikation von Noradrenalin (Mittelwert  $\pm$  95% CI) (A). Beachte die Zunahme des Noradrenalin-Bedarfs nach Beendigung der Therapie am Tag 3 in der Gruppe HC-1 (Rebound-Phänomen, im Friedman-Test nicht signifikant). Im Gegensatz zu den HC-unabhängigen Effekten ( $p_{cu} = 0,07$ ) war der HC-abhängige Effekt signifikant ( $p_{ca} < 0,0001$ , Mittelwert + SEM) (B). Für weitere Erläuterungen s. Abb. 5.

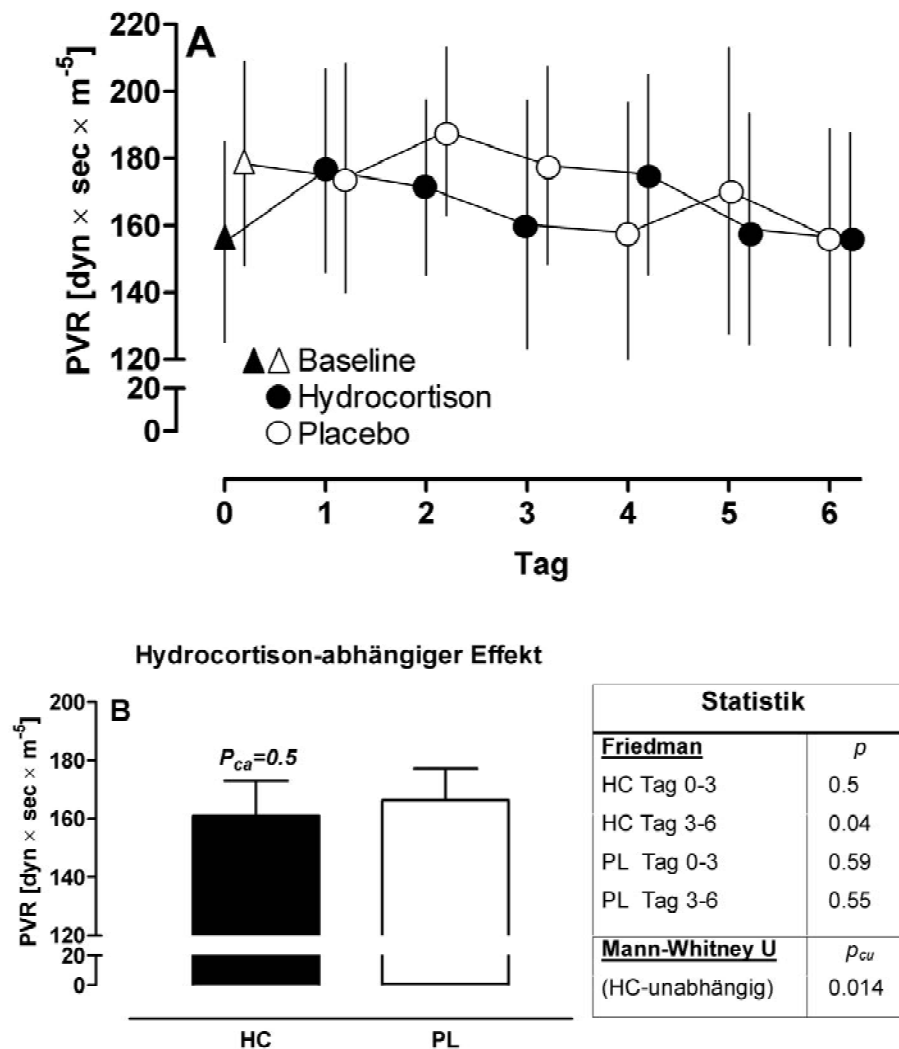
### 3.4.4.6 Zentraler Venendruck



**Abb. 12: Zentraler Venendruck**

Verlaufsdarstellung der durch HC oder Placebo induzierten Effekte auf den zentralen Venendruck (Mittelwert  $\pm$  95% CI) (A). Die Therapie mit HC hatte keinen Effekt auf den ZVD ( $p_{ca} = 0,6$ , Mittelwert + SEM) (B). Für weitere Erläuterungen s. Abb. 5.

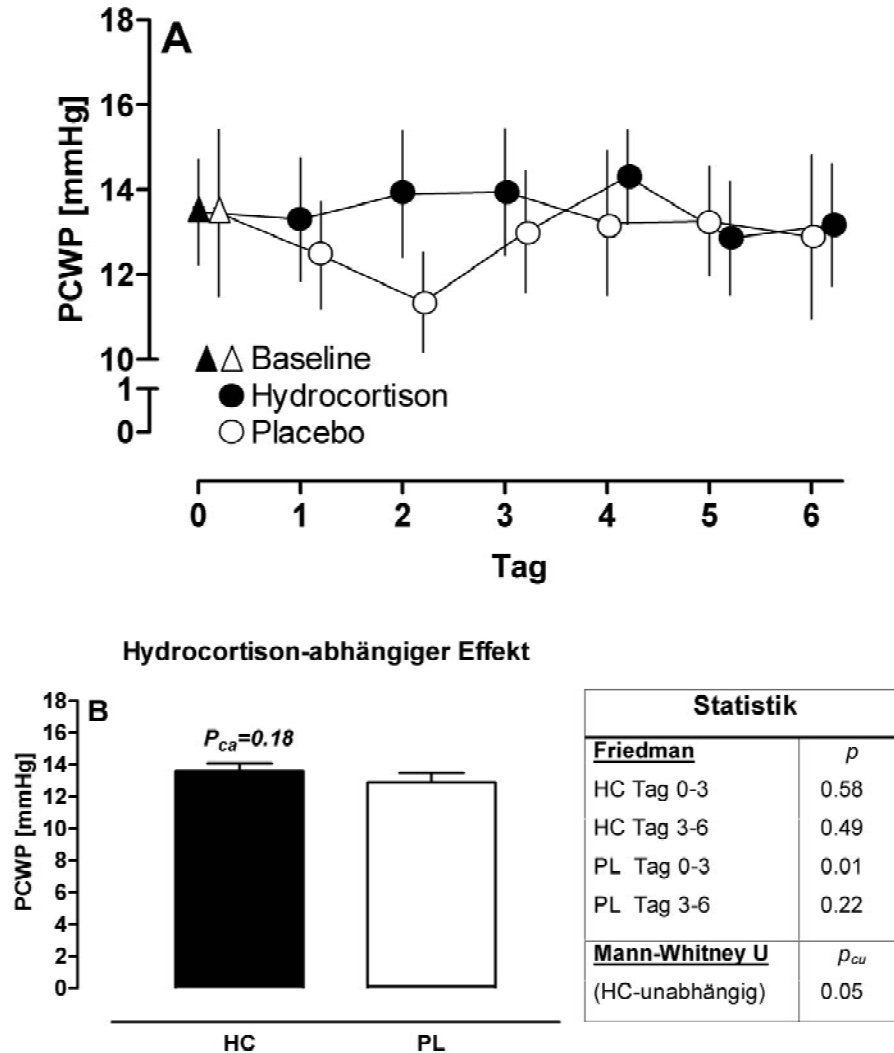
### 3.4.4.7 Pulmonaler Gefäßwiderstand



**Abb. 13: Pulmonaler Gefäßwiderstand**

Verlaufsdarstellung der durch HC oder Placebo induzierten Effekte auf den pulmonalen Gefäßwiderstand (PVR) (Mittelwert  $\pm$  95% CI) (A). Die Therapie mit HC hatte keinen Effekt auf den PVR ( $p_{ca} = 0,5$ , Mittelwert + SEM) (B). Für weitere Erläuterungen s. Abb. 5.

### 3.4.4.8 Pulmonalkapillärer Verschlussdruck



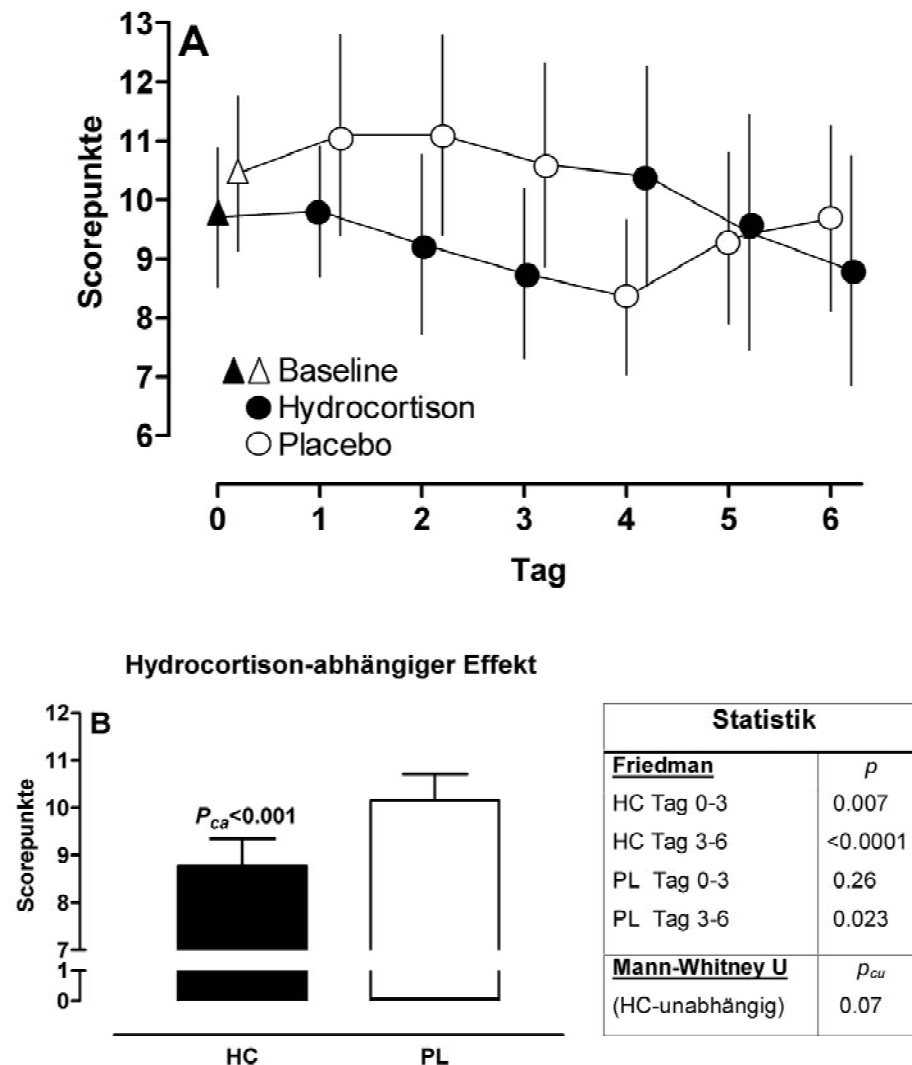
**Abb. 14: Pulmonalkapillärer Verschlussdruck**

Verlaufsdarstellung der durch HC oder Placebo induzierten Effekte auf den pulmonalkapillären Verschlussdruck (PCWP) (Mittelwert  $\pm$  95% CI)

(A). Die Therapie mit HC hatte keinen Effekt auf den PCWP ( $p_{ca} = 0,18$ , Mittelwert + SEM) (B). Für weitere Erläuterungen s. Abb. 5.



### 3.4.4.9 SOFA-Score

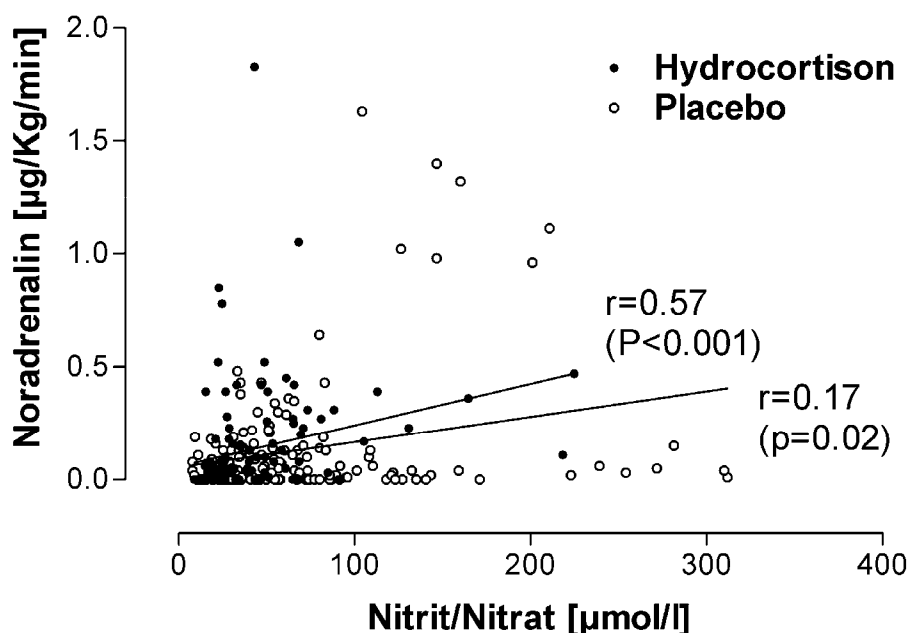


**Abb. 15: SOFA-Score**

Verlaufsdarstellung der durch HC oder Placebo induzierten Effekte auf den SOFA-Score (Mittelwert  $\pm$  95% CI) (A). Unter der Therapie mit HC nahm die Anzahl der Organdysfunktionen signifikant ab ( $p_{ca} < 0,001$ , Mittelwert + SEM) (B). Der Effekt ist auf die Reduktion des Noradrenalin-Verbrauchs und die hämodynamische Stabilisierung zurückzuführen. Nach Beendigung der HC-Therapie stiegen die Scorepunkte wieder an. Für weitere Erläuterungen s. Abb. 5.

### 3.4.5 Effekte von HC auf Stickstoffmonoxid

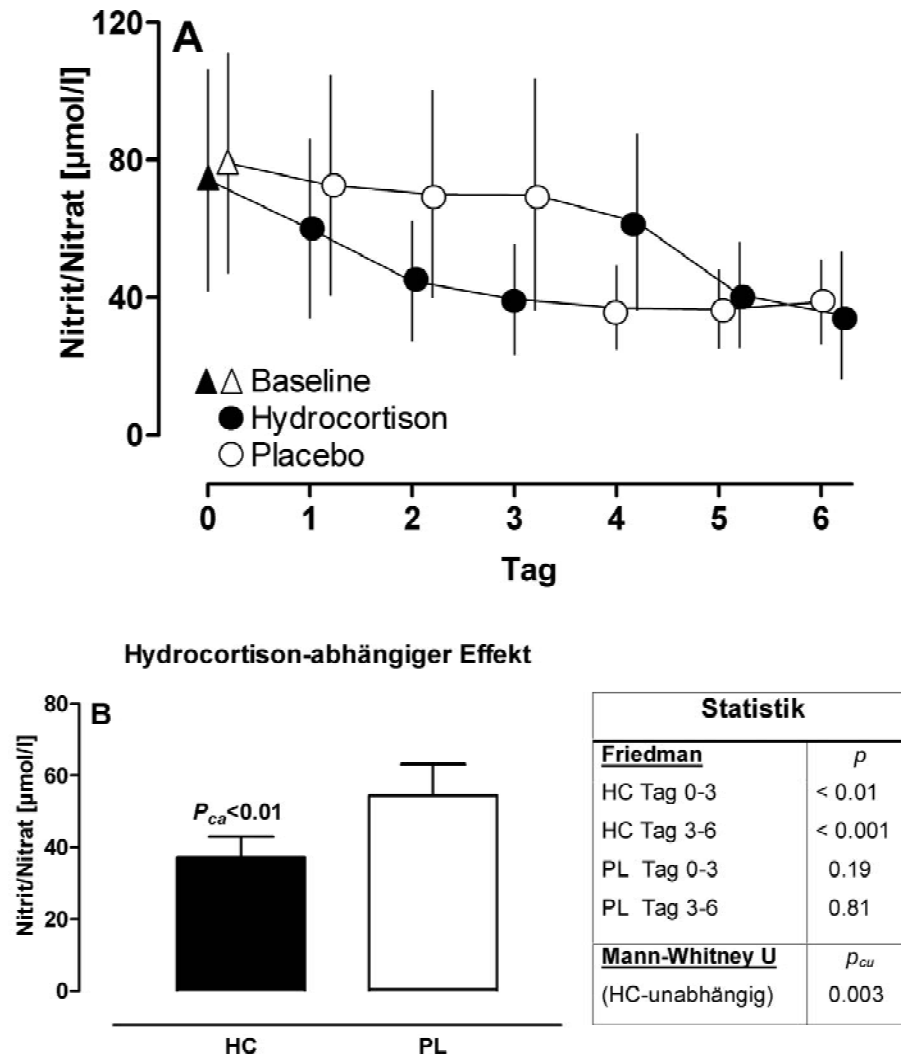
Die Plasmakonzentration von Nitrit/Nitrat (NN) nahm in der Gruppe HC-1 und HC-2 während der Therapie mit HC signifikant ab (Abb. 17). Die in der Gruppe HC-1 nach Beendigung der Verumapplikation supprimierten NN-Werte weisen auf einen möglichen Carry-over-Effekt hin. Die Friedman-Varianzanalysen der einzelnen Perioden ergaben nur in den Verumphasen eine signifikante Reduktion von NN (Abb.17). Am dritten Tag der HC-Therapie hatten Patienten ohne Vasopressor-Bedarf signifikant niedrigere NN-Werte als Patienten mit Noradrenalin-Bedarf (25  $\mu\text{mol/l}$ , 95% CI: 27,42 versus 64  $\mu\text{mol/l}$ , 95% CI: 39,90;  $p = 0,015$ ). Die NN-Werte korrelierten mit dem Noradrenalin-Bedarf ( $r = 0.34$ ; 95% CI: 0.25,0.44;  $p < 0,001$ ), die Korrelation war unter HC stärker ausgeprägt ( $r = 0.54$ ; 95% CI: 0.39,0.66;  $p < 0,0001$ ) als während der Gabe von Placebo oder vor Studienbeginn ( $r = 0.17$ ; 95% CI: 0.01,0.32;  $p = 0,027$ ) (Abb.16). Keine signifikanten Korrelationen fanden sich zwischen NN und anderen hämodynamischen Parametern.



**Abb. 16: Korrelation Nitrit/Nitrat und Noradrenalin**

Darstellung der Korrelation zwischen mittlerem täglichen Noradrenalin-Bedarf und Nitrit/Nitrat-Plasmaspiegeln während der Therapie mit HC (n = 116) und Placebo (n = 160).  $r$  : Spearman Korrelationskoeffizient.

### 3.4.5.1 Nitrit/Nitrat



**Abb. 17: Nitrit/Nitrat**

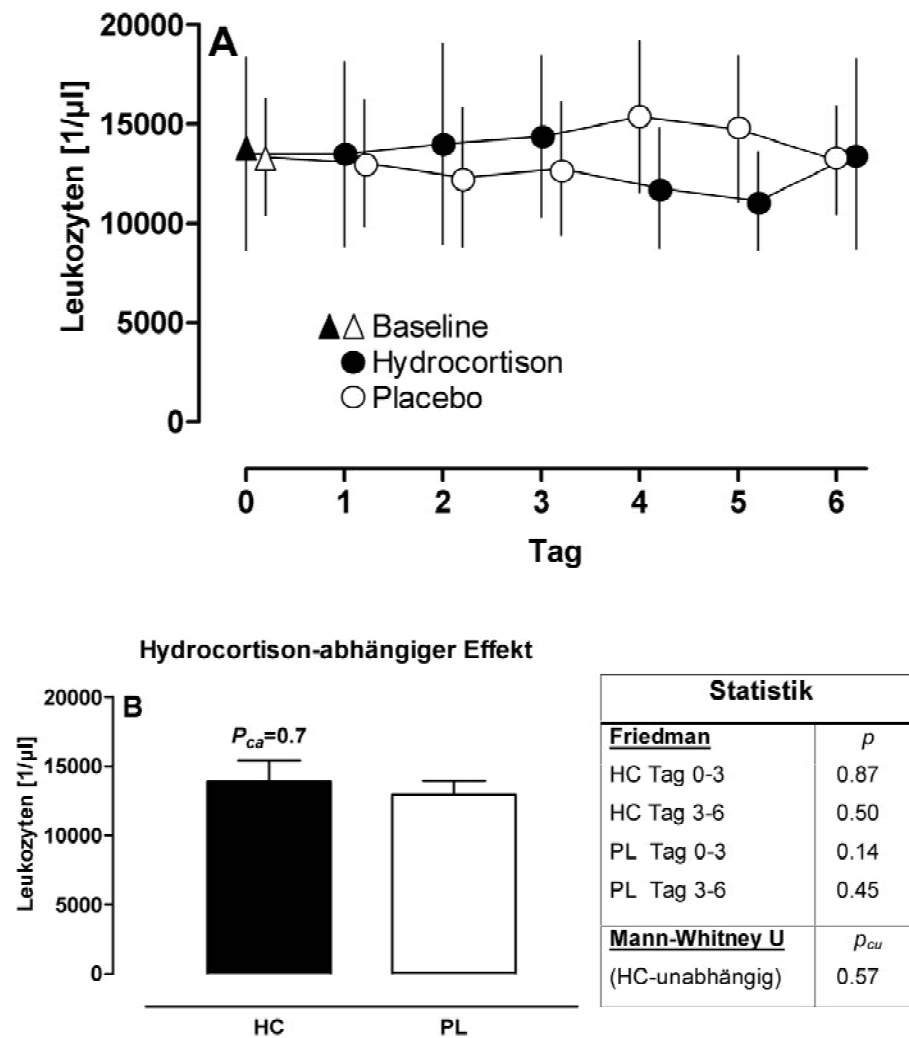
Verlaufsdarstellung der durch HC oder Placebo induzierten Effekte auf die Plasmakonzentration von Nitrit/Nitrat (Mittelwert  $\pm$  95% CI) (A).

Beachte den fehlenden Anstieg von Nitrit/Nitrat nach Beendigung der Therapie am Tag 3 in der Gruppe HC-1 ( $p = 0,81$ ) und den hierdurch bedingten signifikanten HC-unabhängigen Effekt ( $p_{cu} = 0,003$ ). Die Varianzanalyse (s. Statistik) und der Cross-over-Test ( $p_{ca} < 0,01$ , Mittelwert + SEM) (B) ergaben dagegen signifikante Effekte von HC auf die NO-Produktion. Für weitere Erläuterungen s. Abb. 5.

### 3.4.6 Effekte von HC auf Leukozyten-Subpopulationen

Die Gesamtleukozytenzahl blieb unter der Therapie mit niedrig dosiertem HC unverändert (Abb. 18). Die Differenzierung von Leukozyten-Subpopulationen zeigte dagegen deutliche Veränderungen: Die Zahl zirkulierender Monozyten nahm signifikant von 548 Zellen/ $\mu$ l (Mittelwert, 95% CI: 406,691) auf 750 Zellen/ $\mu$ l (590-911) zu ( $p = 0,008$ ) (Abb. 19) und die Zahl zirkulierender Lymphozyten fiel signifikant von 830 Zellen/ $\mu$ l (702-958) auf 663 Zellen/ $\mu$ l (553-773) ( $p = 0,006$ ) (Abb. 20). Die Zahl neutrophiler Granulozyten blieb weitgehend unverändert, zeigte jedoch eine Tendenz zu niedrigeren Werten (Abb. 21). Deutlicher war dieser Effekt von HC bei den basophilen (Abb. 22) und eosinophilen (Abb. 23) Granulozyten zu verzeichnen, deren Zahlen signifikant reduziert wurden. Eine weitere Differenzierung der verschiedenen Lymphozyten-Subpopulationen ergab, dass die Reduktion der Lymphozytenzahl in erster Linie auf eine Reduktion der T-Lymphozyten zurückzuführen war (Abb. 24). HC hatte keinen signifikanten Effekt auf die Zahl von B-Lymphozyten (Abb. 25) und Natürlichen Killerzellen (Abb. 26). Sowohl die CD4/CD3-positiven Helferzellen (Abb. 27) als auch die Zahl der CD8/CD3-positiven Cytotoxische/Suppressorzellen (Abb. 28) nahmen im gleichen Umfang ab, so dass sich der CD4/CD8-Quotient nicht signifikant änderte (Abb. 29).

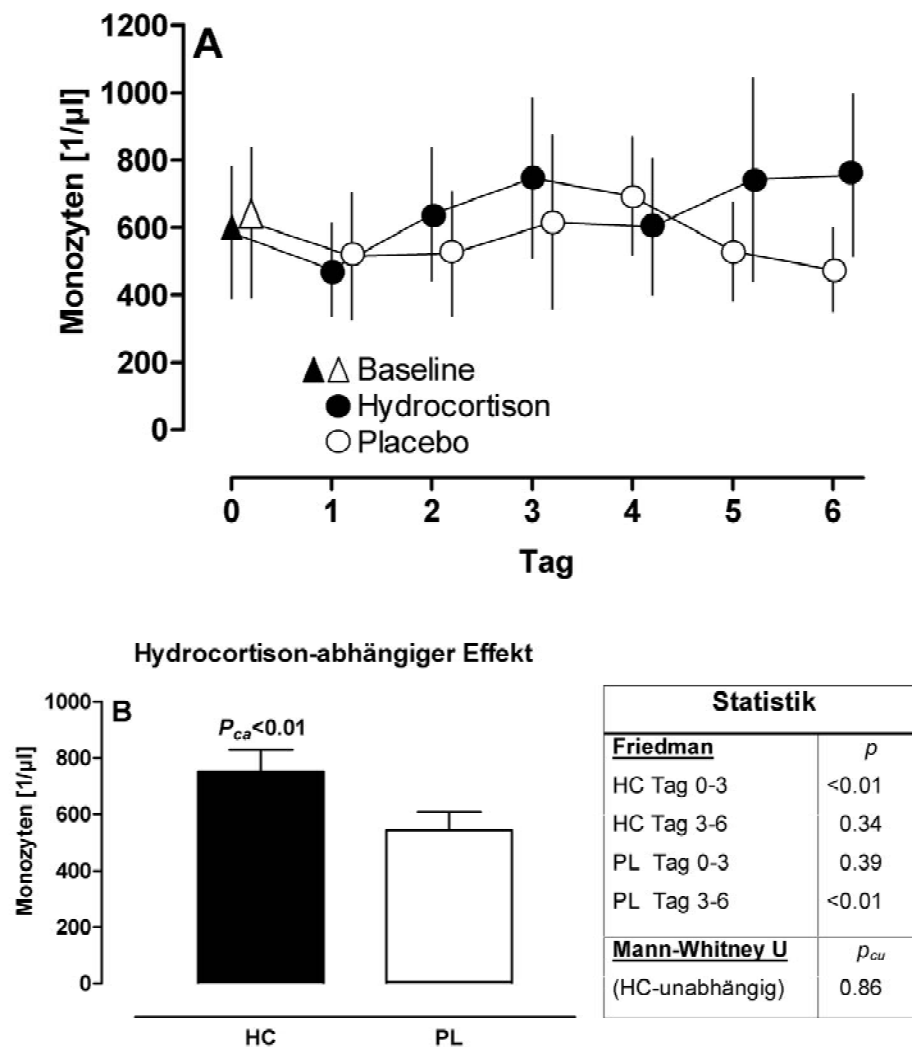
### 3.4.6.1 Leukozyten



**Abb. 18: Leukozyten**

Verlaufsdarstellung der durch HC oder Placebo induzierten Effekte auf die Leukozytenzahl (Mittelwert  $\pm$  95% CI) (A). Der HC-abhängige Effekt war nicht signifikant ( $p_{ca} = 0,7$ , Mittelwert + SEM) (B). Für weitere Erläuterungen s. Abb. 5.

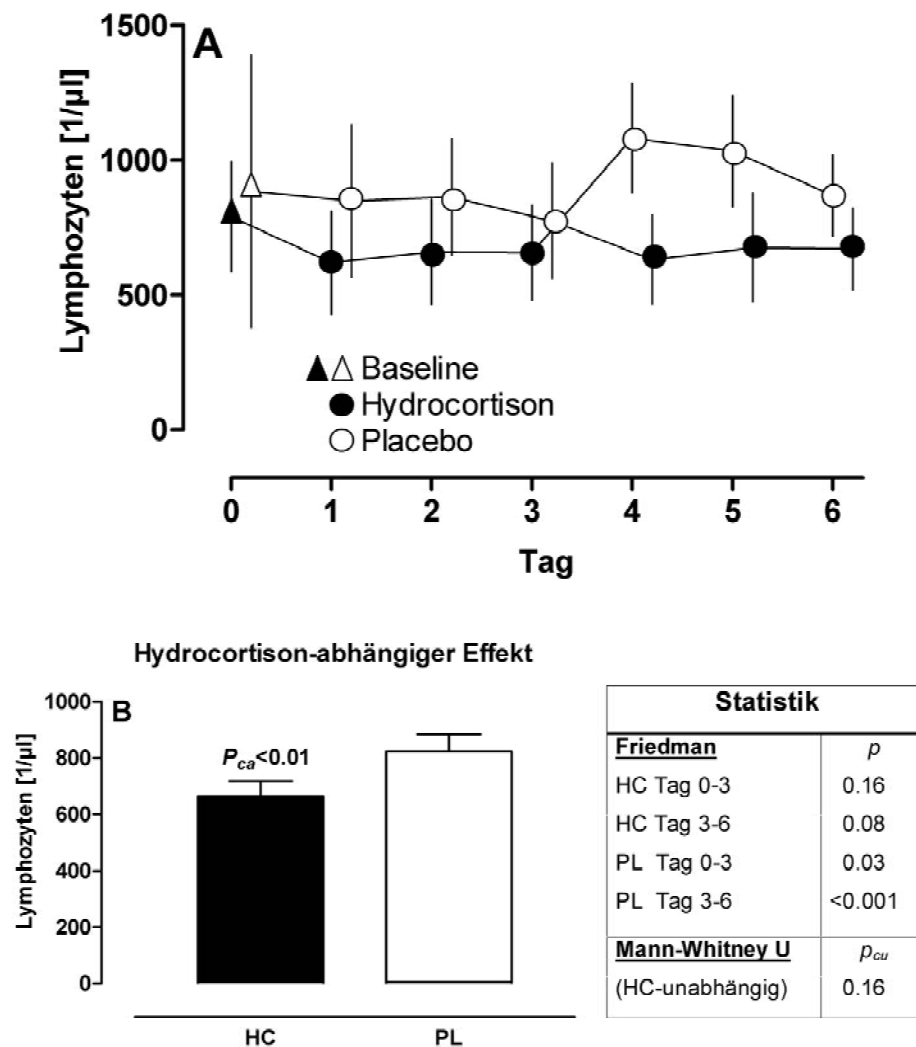
### 3.4.6.2 Monozyten



**Abb. 19: Monozyten**

Verlaufsdarstellung der durch HC oder Placebo induzierten Effekte auf die Zahl der Monozyten (Mittelwert  $\pm$  95% CI) (A). Beachte die Abnahme der Monozyten nach Beendigung der Therapie am Tag 3 in der Gruppe HC-1 (Rebound-Phänomen,  $p < 0,01$ ). Im Gegensatz zu den HC-unabhängigen Effekten ( $p_{cu} = 0,86$ ) war der HC-abhängige Effekt signifikant ( $p_{ca} < 0,01$ , Mittelwert + SEM) (B). Für weitere Erläuterungen s. Abb. 5.

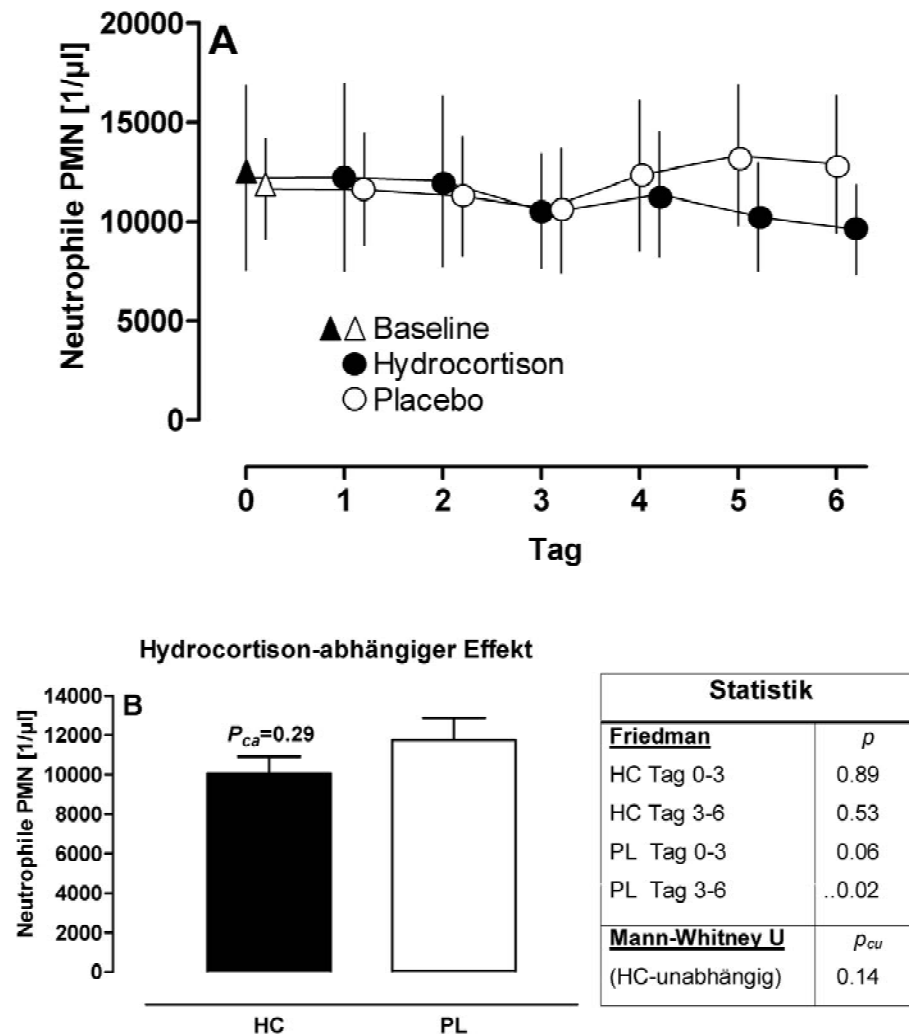
### 3.4.6.3 Lymphozyten



**Abb. 20: Lymphozyten**

Verlaufsdarstellung der durch HC oder Placebo induzierten Effekte auf die Lymphozytenzahl (Mittelwert  $\pm$  95% CI) (A). Beachte die Zunahme der Lymphozytenzahl nach Beendigung der Therapie am Tag 3 in der Gruppe HC-1 (Rebound-Phänomen,  $p < 0,001$ ). Im Gegensatz zu den HC-unabhängigen Effekten ( $p_{cu} = 0,16$ ) war der HC-abhängige Effekt signifikant ( $p_{ca} < 0,01$ , Mittelwert + SEM) (B). Für weitere Erläuterungen s. Abb. 5.

### 3.4.6.4 Neutrophile Granulozyten

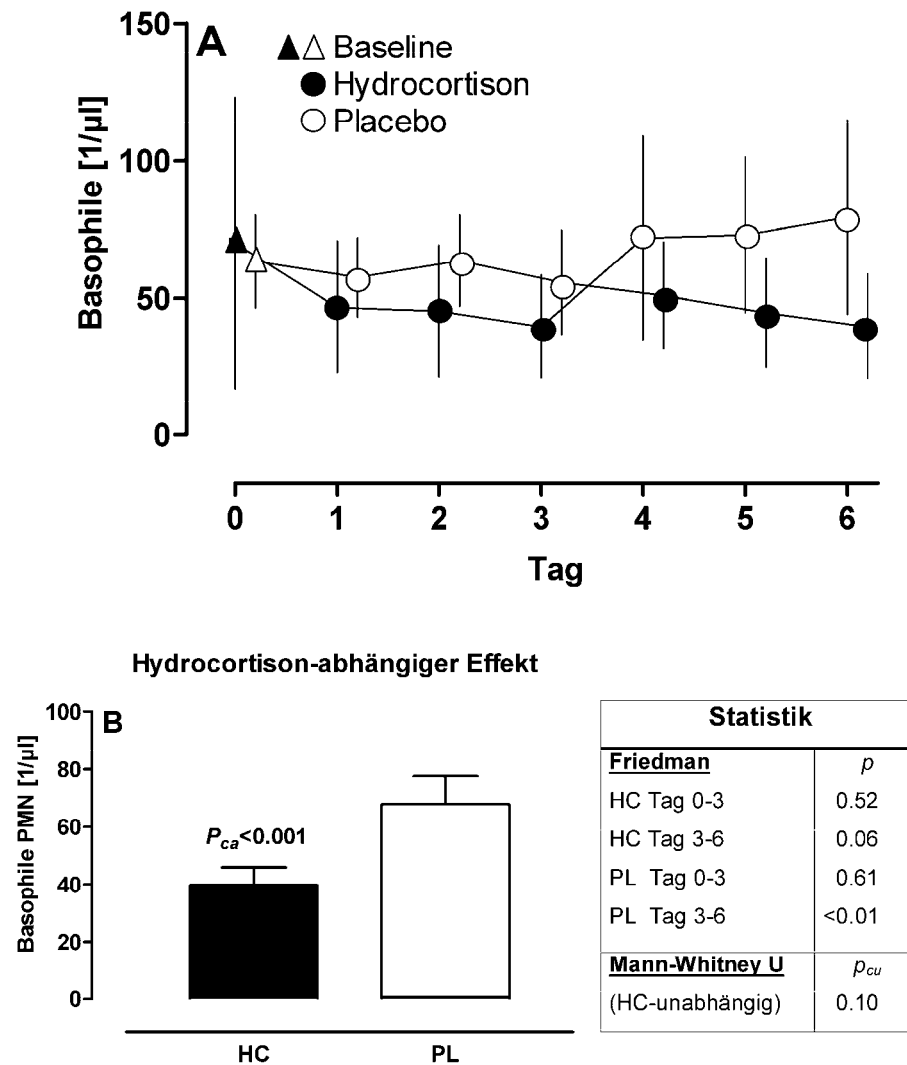


**Abb. 21: Neutrophile Granulozyten**

Verlaufsdarstellung der durch HC oder Placebo induzierten Effekte auf die Zahl neutrophiler Granulozyten (Mittelwert  $\pm$  95% CI) (A). Der HC-abhängige Effekt war nicht signifikant ( $p_{ca} = 0,29$ , Mittelwert + SEM) (B). Für weitere Erläuterungen s. Abb. 5.



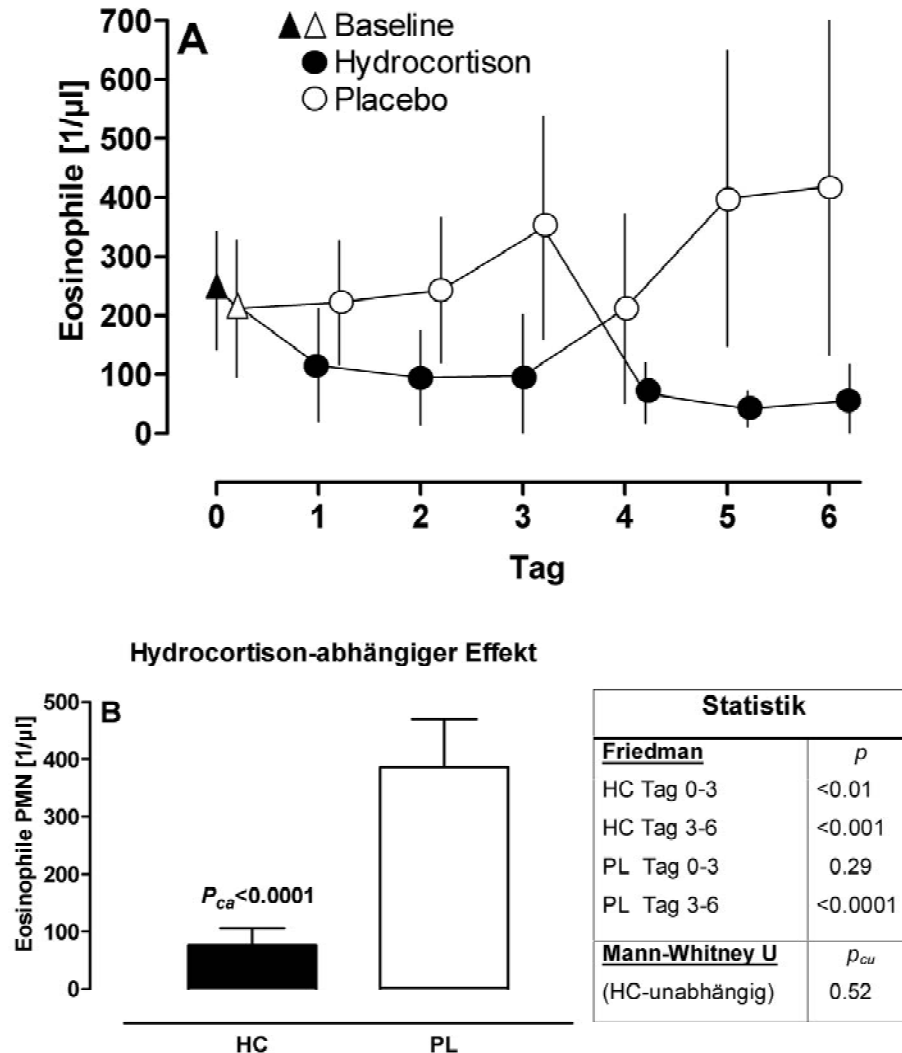
### 3.4.6.5 Basophile Granulozyten



**Abb. 22: Basophile Granulozyten**

Verlaufsdarstellung der durch HC oder Placebo induzierten Effekte auf die Zahl basophiler Granulozyten (Mittelwert  $\pm$  95% CI) (A). Beachte die Zunahme der Zellzahl nach Beendigung der Therapie am Tag 3 in der Gruppe HC-1 (Rebound-Phänomen,  $p < 0,01$ ). Im Gegensatz zu den HC-unabhängigen Effekten ( $p_{cu} = 0,10$ ) war der HC-abhängige Effekt signifikant ( $p_{ca} < 0,001$ , Mittelwert + SEM) (B). Für weitere Erläuterungen s. Abb. 5.

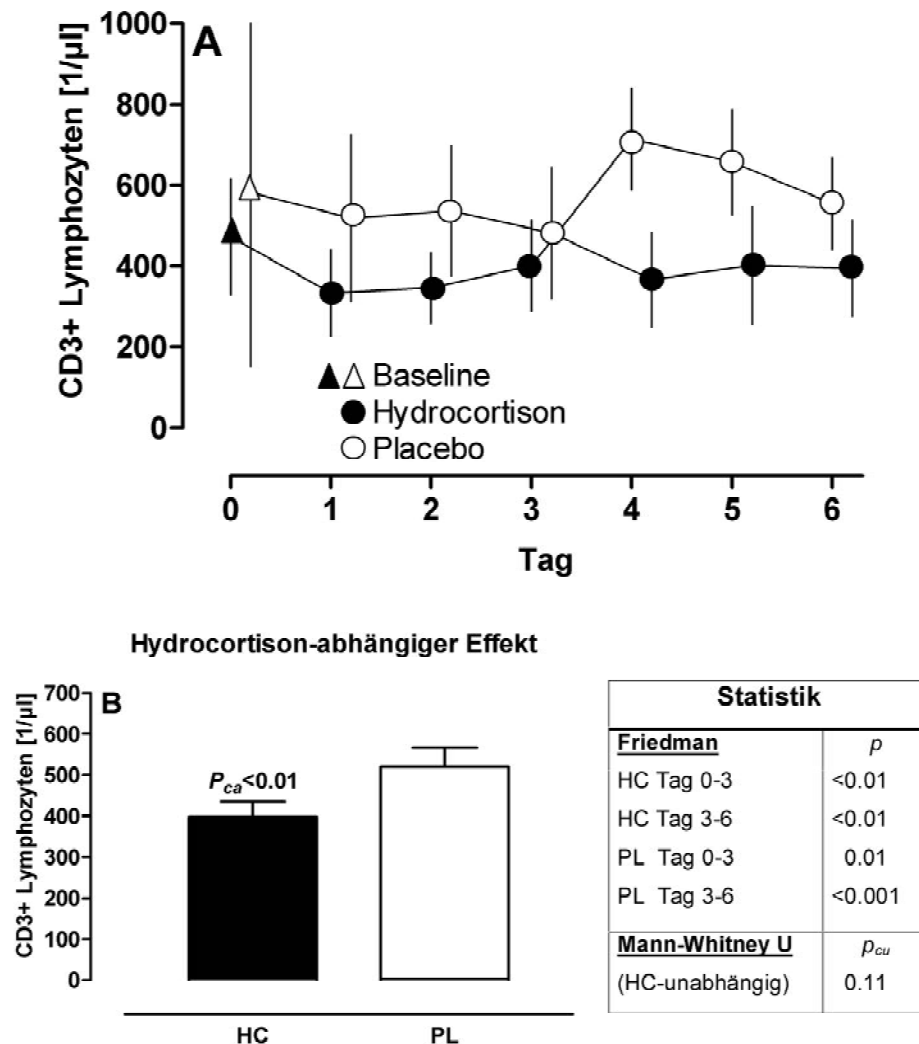
### 3.4.6.6 Eosinophile Granulozyten



**Abb. 23: Eosinophile Granulozyten**

Verlaufsdarstellung der durch HC oder Placebo induzierten Effekte auf die Zahl eosinophiler Granulozyten (Mittelwert  $\pm$  95% CI) (A). Beachte die Zunahme der Zellzahl nach Beendigung der Therapie am Tag 3 in der Gruppe HC-1 (Rebound-Phänomen,  $p < 0,0001$ ). Im Gegensatz zu den HC-unabhängigen Effekten ( $p_{cu} = 0,52$ ) war der HC-abhängige Effekt signifikant ( $p_{ca} < 0,0001$ , Mittelwert + SEM) (B). Für weitere Erläuterungen s. Abb. 5.

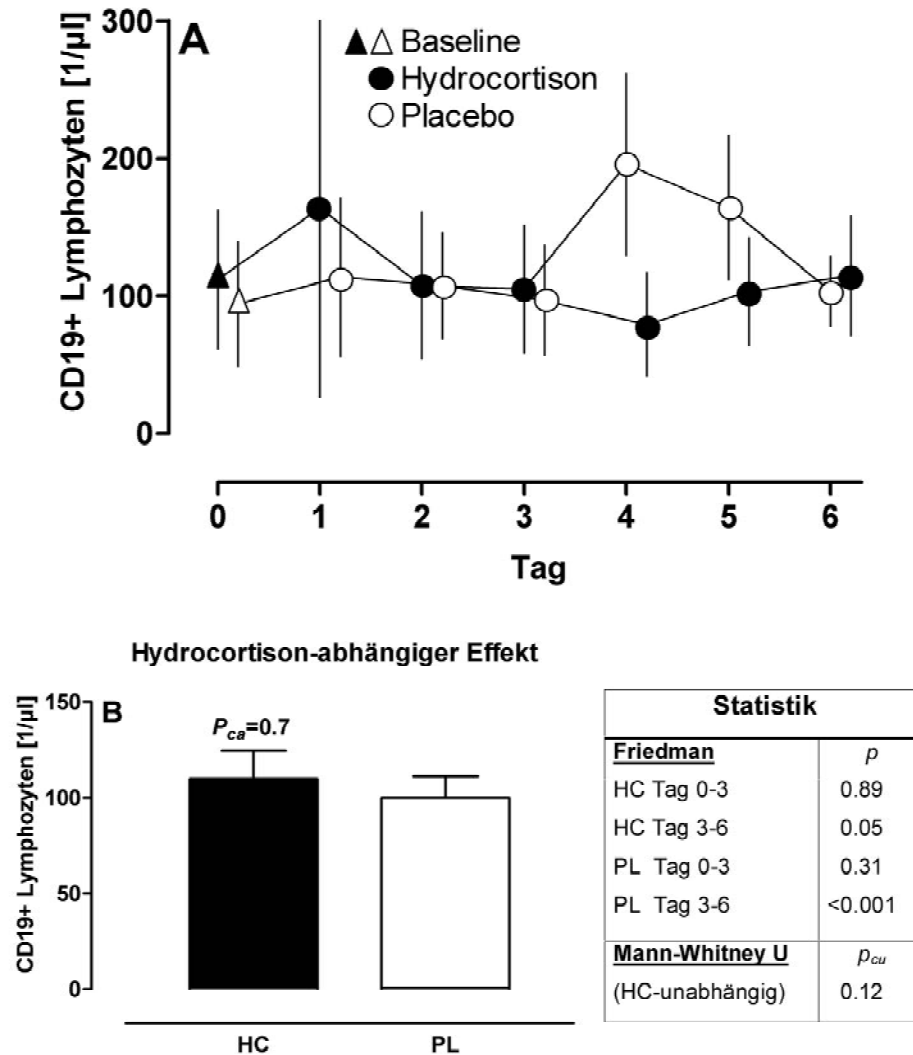
### 3.4.6.7 T-Lymphozyten



**Abb. 24: T-Lymphozyten**

Verlaufsdarstellung der durch HC oder Placebo induzierten Effekte auf die T-Lymphozytenzahl (CD3+) (Mittelwert  $\pm$  95% CI) (A). Beachte die Zunahme der Zellzahl nach Beendigung der Therapie am Tag 3 in der Gruppe HC-1 (Rebound-Phänomen,  $p < 0,001$ ). Im Gegensatz zu den HC-unabhängigen Effekten ( $p_{cu} = 0,11$ ) war der HC-abhängige Effekt signifikant ( $p_{ca} < 0,01$ , Mittelwert + SEM) (B). Für weitere Erläuterungen s. Abb. 5.

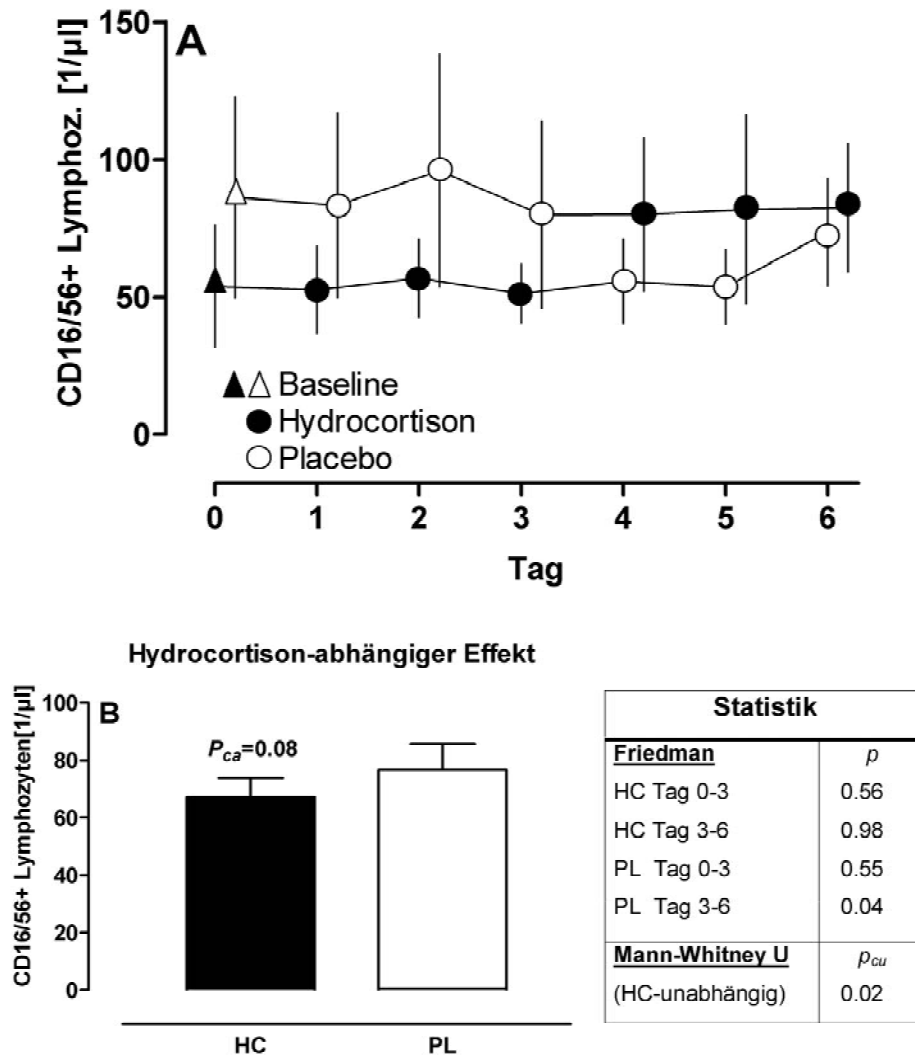
### 3.4.6.8 B-Lymphozyten



**Abb. 25: B-Lymphozyten**

Verlaufsdarstellung der durch HC oder Placebo induzierten Effekte auf die Zahl der B-Lymphozyten (CD19+/CD3-) (Mittelwert  $\pm$  95% CI) (A). Der HC-abhängige Effekt war nicht signifikant ( $p_{ca} = 0,7$ , Mittelwert + SEM) (B). Für weitere Erläuterungen s. Abb. 5.

### 3.4.6.9 Natürliche Killerzellen

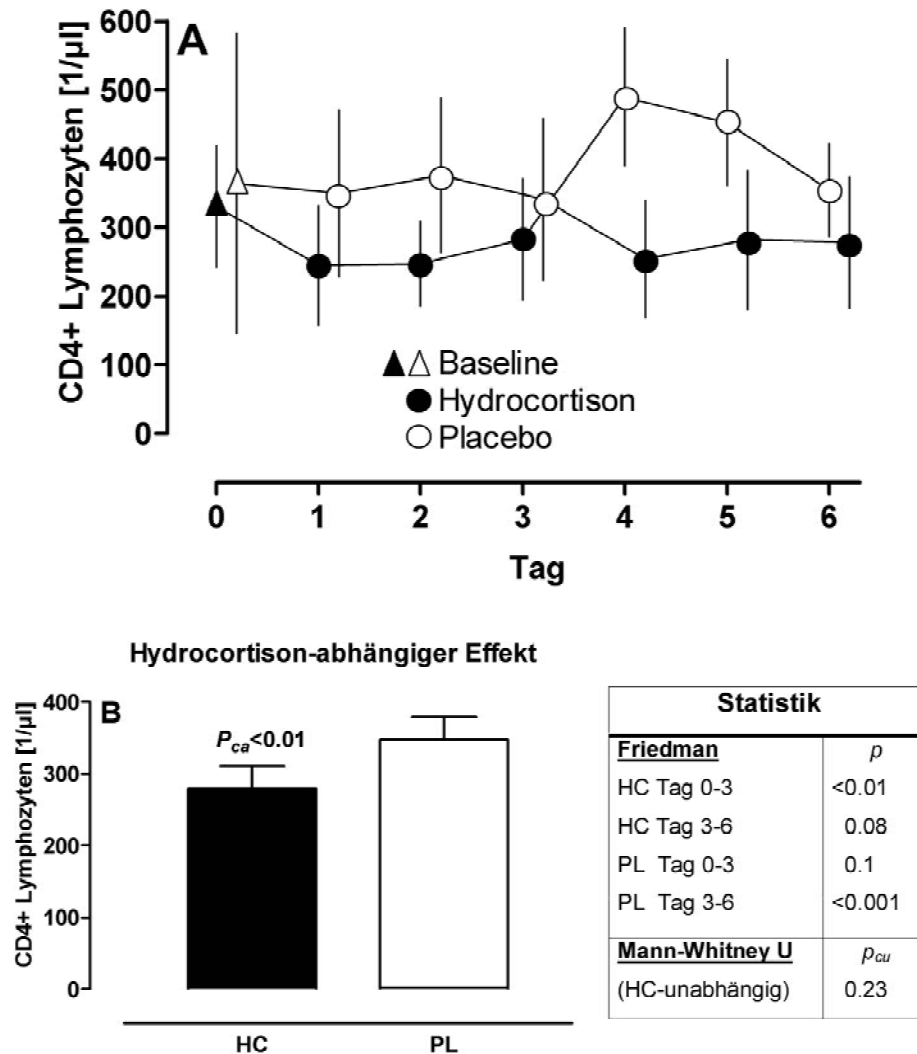


**Abb. 26: Natürliche Killerzellen**

Verlaufsdarstellung der durch HC oder Placebo induzierten Effekte auf die Zahl Natürlicher Killerzellen (CD16+/CD56+) (Mittelwert  $\pm$  95% CI)

(A). Der HC-abhängige Effekt war nicht signifikant ( $p_{ca} = 0,08$ , Mittelwert + SEM) (B). Für weitere Erläuterungen s. Abb. 5.

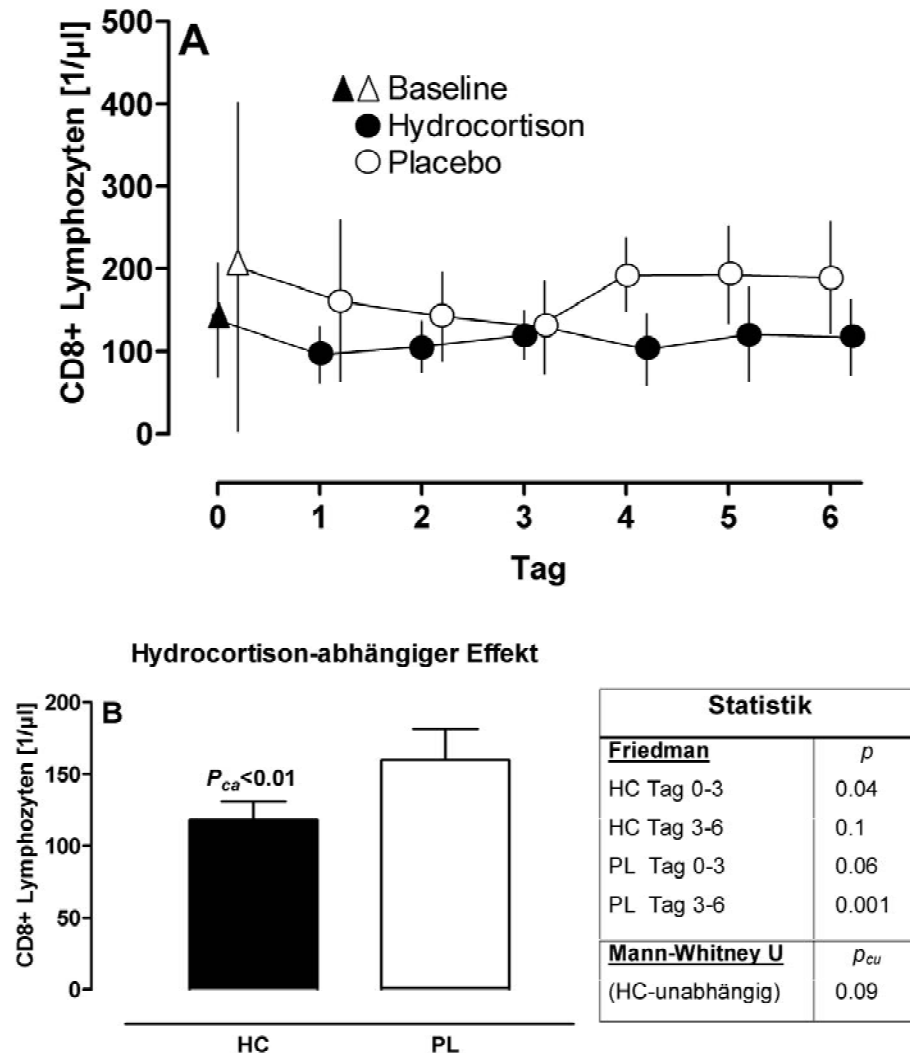
### 3.4.6.10 T-Helfer Lymphozyten



**Abb. 27: T-Helferzellen**

Verlaufsdarstellung der durch HC oder Placebo induzierten Effekte auf die T-Helferzellen (CD3+/CD4+) (Mittelwert  $\pm$  95% CI) (A). Beachte die Zunahme der Zellzahl nach Beendigung der Therapie am Tag 3 in der Gruppe HC-1 (Rebound-Phänomen,  $p < 0,001$ ). Im Gegensatz zu den HC-unabhängigen Effekten ( $p_{cu} = 0,11$ ) war der HC-abhängige Effekt signifikant ( $p_{ca} < 0,01$ , Mittelwert + SEM) (B). Für weitere Erläuterungen s. Abb. 5.

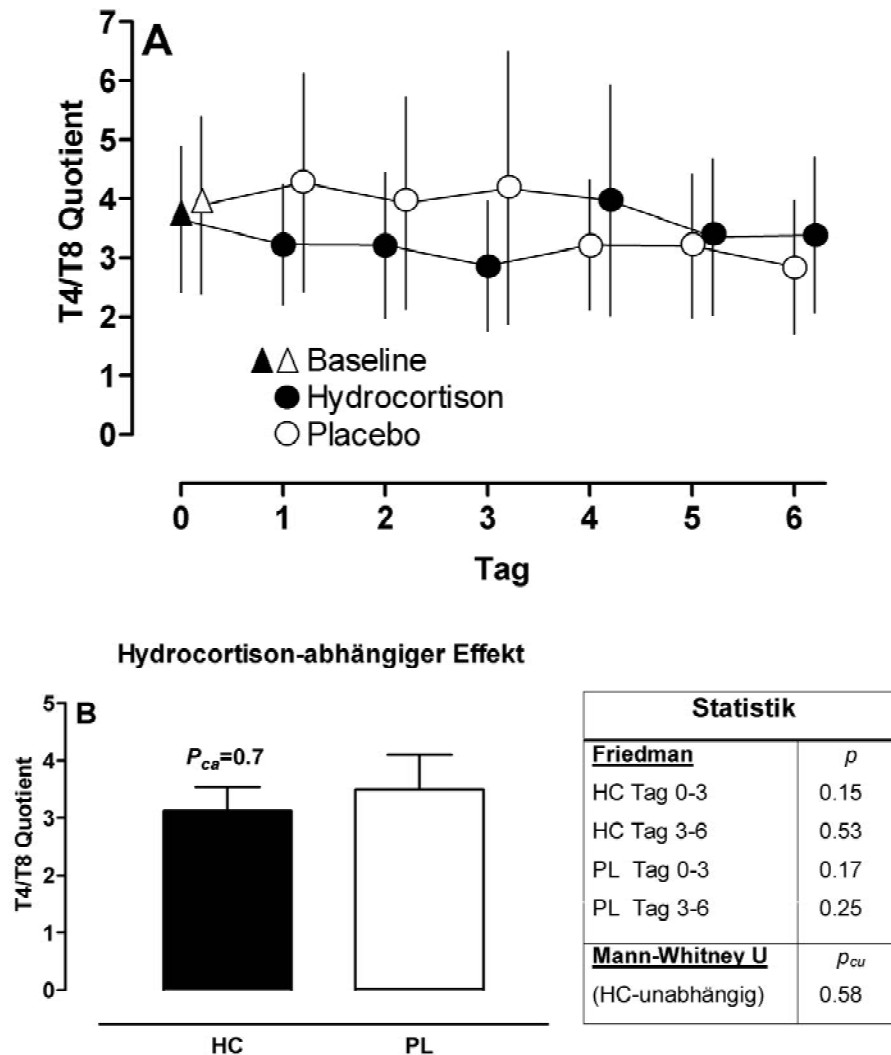
### 3.4.6.11 T-Suppressor Lymphozyten



**Abb. 28: T-Suppressorzellen**

Verlaufsdarstellung der durch HC oder Placebo induzierten Effekte auf die T-Suppressorzellen (CD3+/CD8+) (Mittelwert  $\pm$  95% CI) (A). Beachte die Zunahme der Suppressorzellen nach Beendigung der Therapie am Tag 3 in der Gruppe HC-1 (Rebound-Phänomen,  $p = 0,001$ ). Im Gegensatz zu den HC-unabhängigen Effekten ( $p_{cu} = 0,09$ ) war der HC-abhängige Effekt signifikant ( $p_{ca} < 0,01$ , Mittelwert + SEM) (B). Für weitere Erläuterungen s. Abb. 5.

### 3.4.6.12 T4/T8-Quotient



**Abb. 29: T4/T8-Quotient**

Verlaufsdarstellung der durch HC oder Placebo induzierten Effekte auf den T4/T8-Quotienten (Mittelwert  $\pm$  95% CI) (A). Der HC-abhängige Effekt war nicht signifikant ( $p_{ca} = 0,7$ , Mittelwert + SEM) (B). Für weitere Erläuterungen s. Abb. 5.



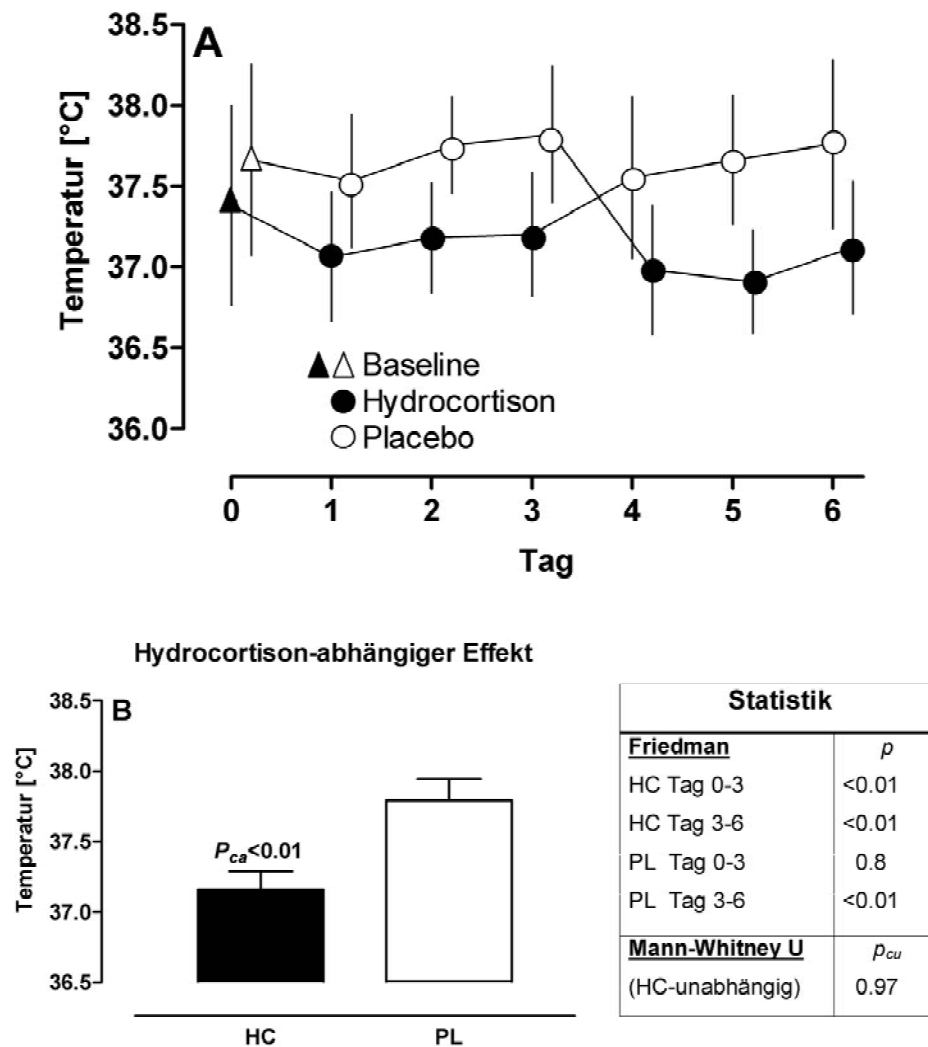
### 3.4.7 Effekte von HC auf proinflammatorische Parameter

Einer Zuordnung der untersuchten Parameter in eine pro- und antiinflammatorische Kategorie sind infolge ihrer oft dualen Funktionen Grenzen gesetzt. Zum Beispiel hat IL-6 proinflammatorische und antiinflammatorische Eigenschaften, und ein Anstieg der Körpertemperatur kann auch als entzündungshemmende Gegenreaktion interpretiert werden. Mit diesen Einschränkungen reflektieren die hier aufgeführten Marker jedoch oft den Schweregrad der Inflammation.

Die Therapie mit niedrig dosiertem HC führte bei den untersuchten Parametern zu unterschiedlichen Effekten. Die Körperkerntemperatur nahm unter der Therapie mit HC signifikant ab und erreichte nach Beendigung der Therapie in der Gruppe HC-1 nach 24 Stunden wieder das Ausgangsniveau (Abb. 30). Beide Entzündungsparameter, IL-6 (Abb. 31) und IL-8 (Abb. 32), nahmen in ihrer Plasmakonzentration signifikant unter der Therapie mit HC ab, wobei bereits 24 Stunden nach Verumgabe zwischen den Gruppen HC-1 und HC-2 signifikante Unterschiede bestanden ( $p < 0,01$ ). Die Beendigung der Verumgabe führte innerhalb von 24 Stunden zu einem signifikanten Wiederanstieg beider Parameter. Auch die Expression der Adhäsionsmoleküle CD11b (Abb. 33) und CD64 (Abb. 34) als Marker der Granulozytenaktivierung und von CD11b als Marker der Monozytenaktivierung (Abb. 35) nahmen unter HC-Therapie signifikant ab, hier war ebenfalls nach Beendigung der Therapie ein signifikanter Wiederanstieg zu verzeichnen. Zur Erfassung der endothelialen Aktivierung wurde die Konzentration von zirkulierenden löslichen E-Selektinen untersucht. Auch hier zeigte sich eine signifikante Reduktion der Plasmakonzentration unter HC (Abb. 36), und ein Wiederanstieg nach Beendigung der Verumgabe. Im Gegensatz zu diesen supprimierenden Effekten von HC nahm die Konzentration von IFN- $\gamma$  im Plasma eher zu (Abb. 37). Noch ausgeprägter waren diese Effekte bei IL-12p70, der biologisch aktiven Form von IL12, zu erkennen (Abb. 38).

Zusammenfassend spiegelt die differenzierte Wirkung von HC auf verschiedene humorale und zelluläre Parameter der Immunreaktion die antiinflammatorische Wirkung wider.

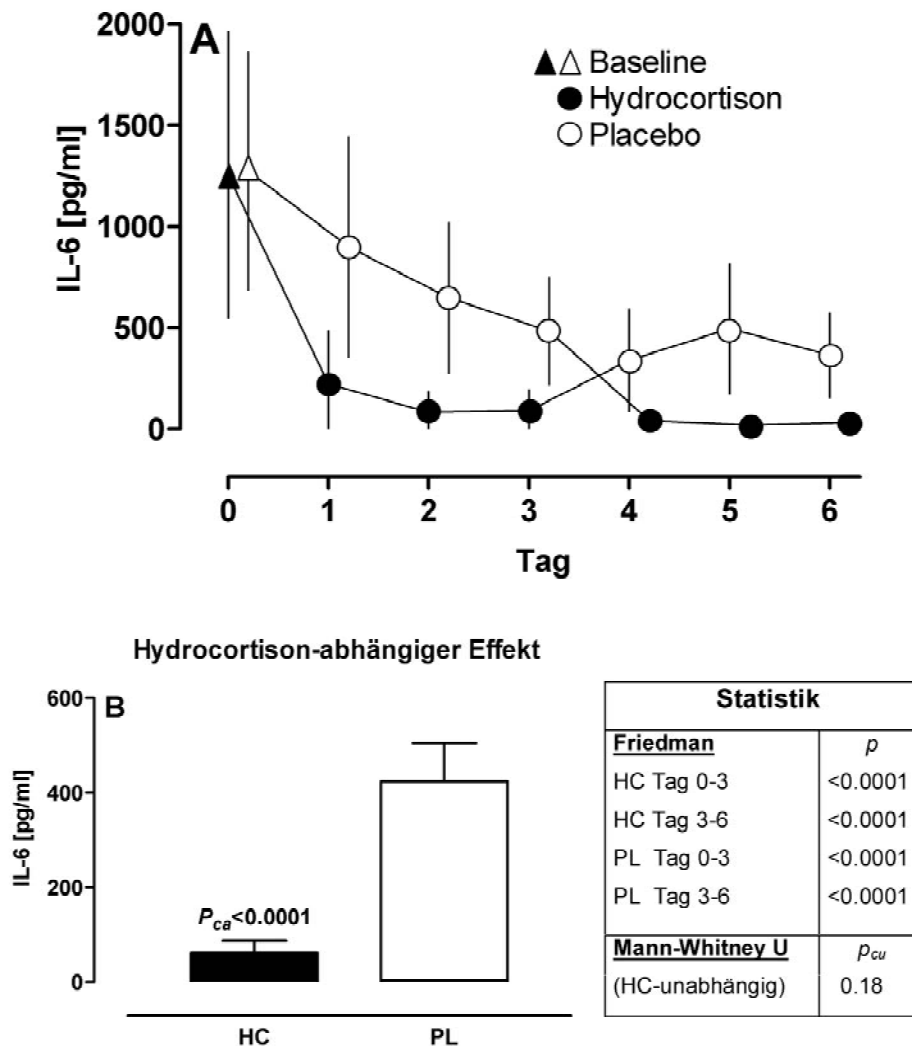
### 3.4.7.1 Temperatur



**Abb. 30: Temperatur**

Verlaufsdarstellung der durch HC oder Placebo induzierten Effekte auf die Körpertemperatur (Mittelwert  $\pm$  95% CI) (A). Beachte die Zunahme der Temperatur nach Beendigung der Therapie am Tag 3 in der Gruppe HC-1 (Rebound-Phänomen,  $p < 0,01$ ). Im Gegensatz zu den HC-unabhängigen Effekten ( $p_{cu} = 0,97$ ) war der HC-abhängige Effekt signifikant ( $p_{ca} < 0,01$ , Mittelwert + SEM) (B). Für weitere Erläuterungen s. Abb. 5.

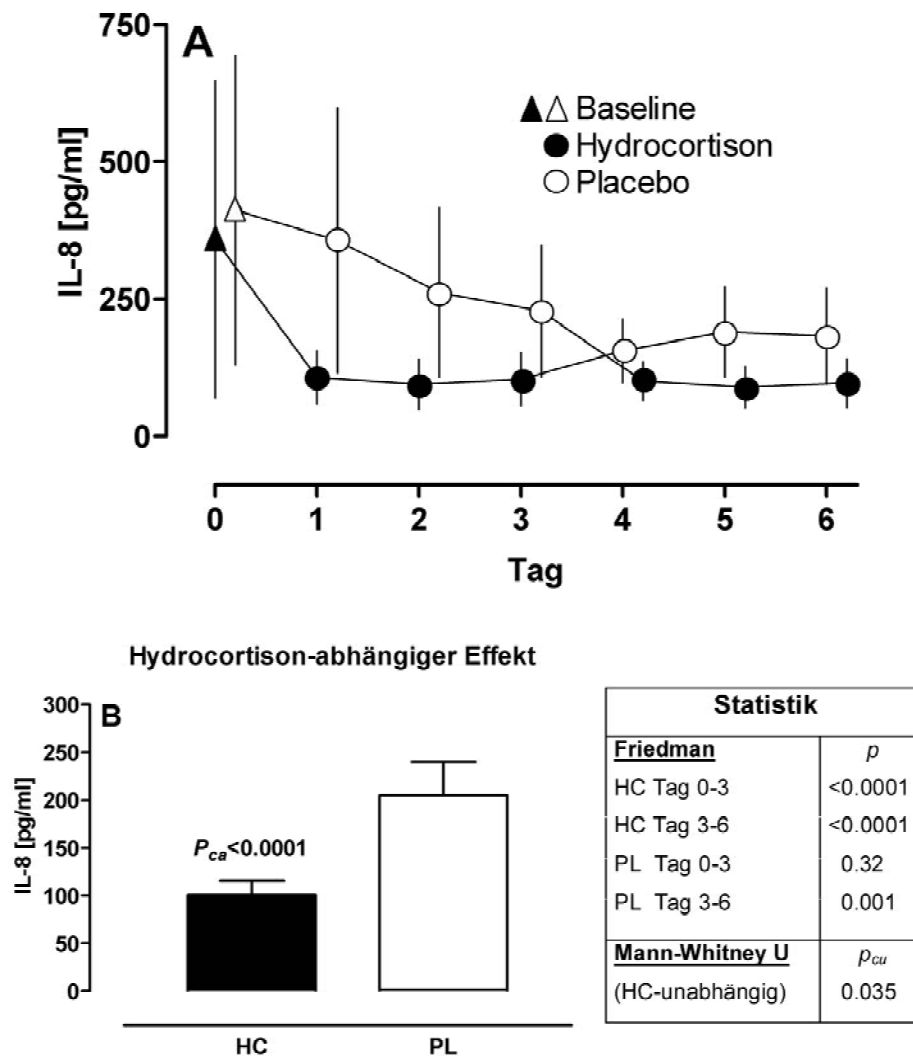
### 3.4.7.2 Interleukin 6



**Abb. 31: Interleukin 6**

Verlaufsdarstellung des durch HC oder Placebo induzierten Effekte auf die Plasmaspiegel von IL-6 (A). Beachte die Zunahme der Konzentration von IL-6 nach Beendigung der Therapie am Tag 3 in der Gruppe HC-1 (Rebound-Phänomen,  $p < 0,0001$ ). Im Gegensatz zu den HC-unabhängigen Effekten war der HC-abhängige Effekt signifikant (B) ( $p_{cu} = 0,54$  versus  $p_{ca} < 0,0001$ ). Für weitere Erläuterungen s. Abb. 5.

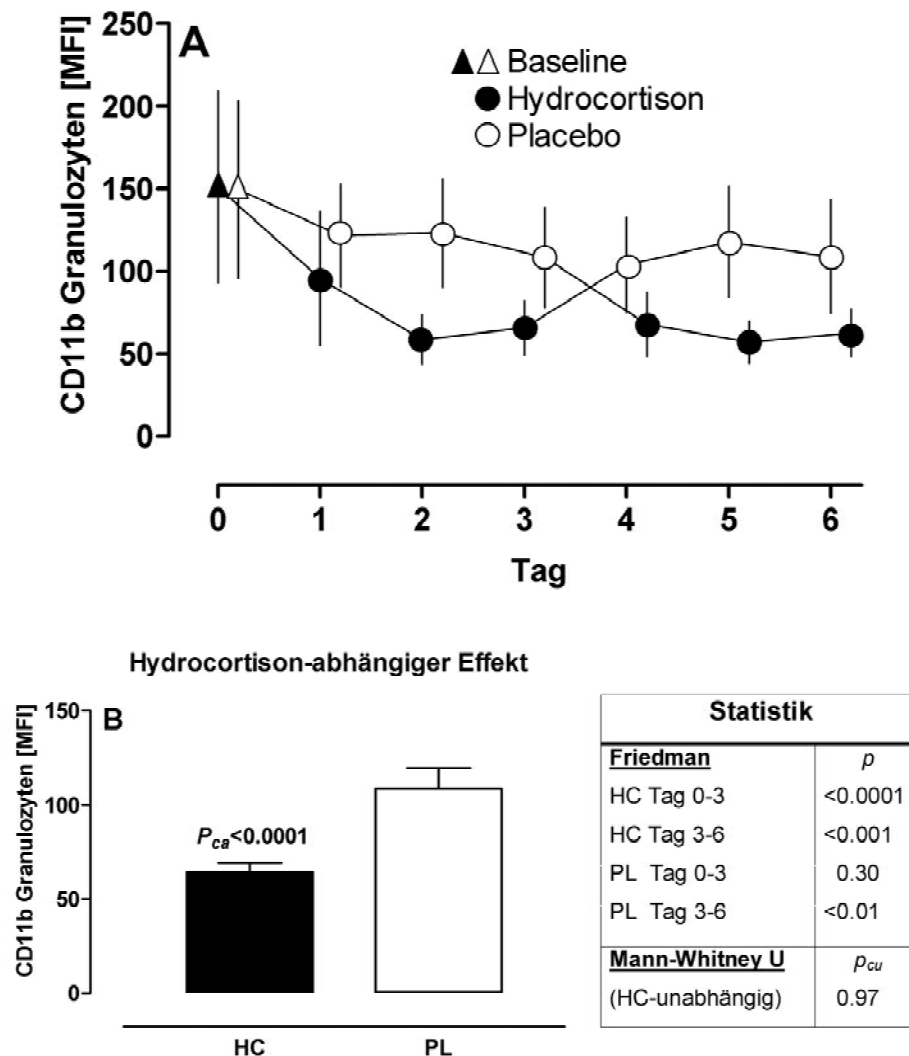
### 3.4.7.3 Interleukin 8



**Abb. 32: Interleukin 8**

Verlaufsdarstellung der durch HC oder Placebo induzierten Effekte auf die Plasmaspiegel von IL-8 (A). Beachte die Zunahme der Konzentration von IL-8 nach Beendigung der Therapie am Tag 3 in der Gruppe HC-1 (Rebound-Phänomen,  $p = 0,001$ ). Im Vergleich zu den HC-unabhängigen Effekten war der HC-abhängige Effekt signifikant (B) ( $p_{cu} = 0,035$  versus  $p_{ca} < 0,0001$ ). Für weitere Erläuterungen s. Abb. 5.

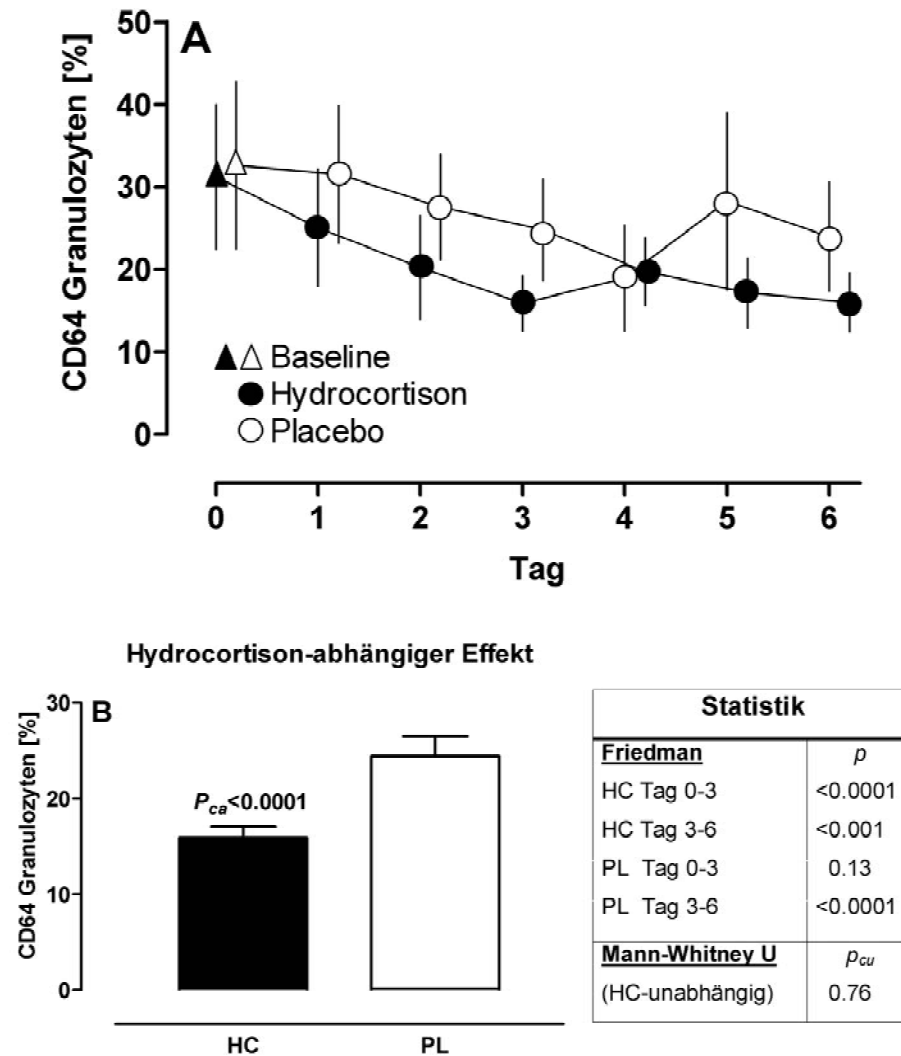
### 3.4.7.4 CD11b (PMN)



**Abb. 33: Expression von CD11b auf Granulozyten**

Verlaufsdarstellung der durch HC oder Placebo induzierten Effekte auf die Expression von CD11b auf Granulozyten (Mittelwert  $\pm$  95% CI) (A). Beachte die Zunahme der ‚Mittleren Fluoreszenz Intensität (MFI)‘ nach Beendigung der Therapie am Tag 3 in der Gruppe HC-1 (Rebound-Phänomen,  $p < 0,01$ ). Im Vergleich zu den HC-unabhängigen Effekten ( $p_{cu} = 0,97$ ) war der HC-abhängige Effekt signifikant ( $p_{ca} < 0,0001$ , Mittelwert + SEM) (B). Für weitere Erläuterungen s. Abb. 5.

### 3.4.7.5 CD64 (PMN)

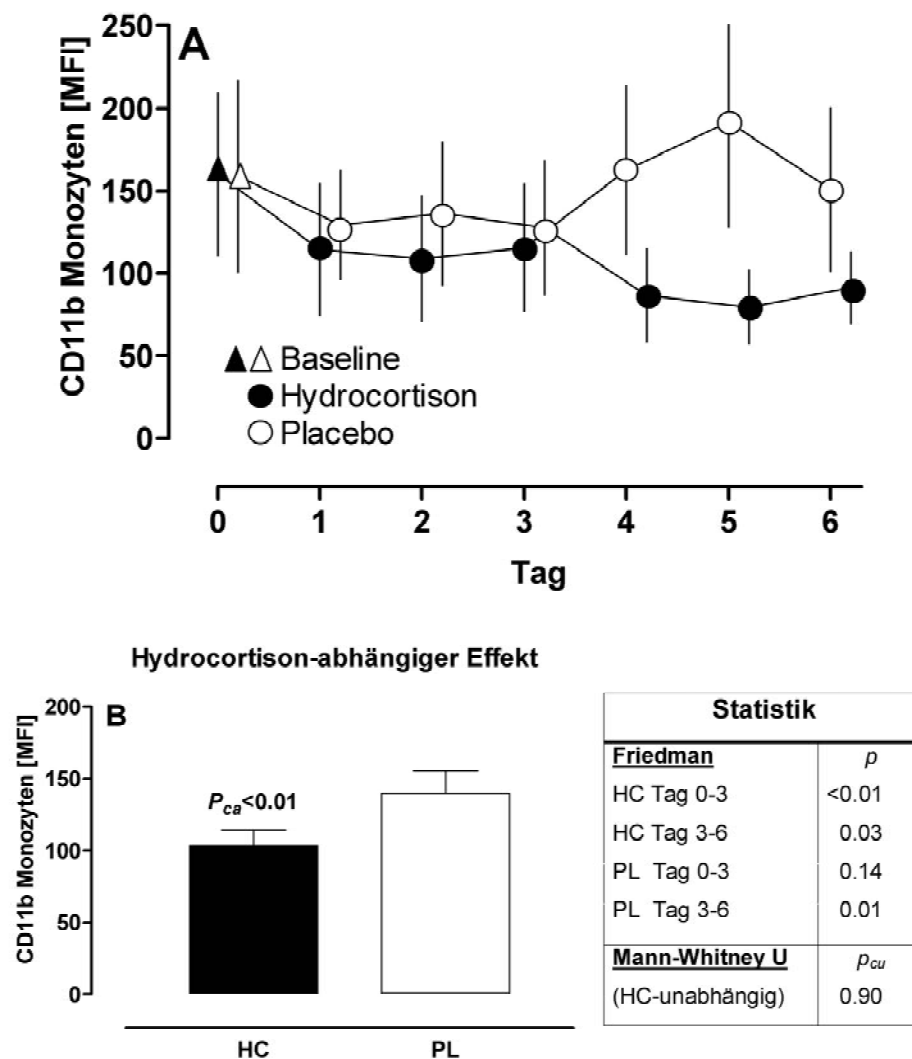


**Abb. 34: Expression von CD64 auf Granulozyten**

Verlaufsdarstellung der durch HC oder Placebo induzierten Effekte auf die Expression von CD64 auf Granulozyten (Mittelwert  $\pm$  95% CI) (A).

Beachte die Zunahme der Zahl CD64-positiver Zellen nach Beendigung der Therapie am Tag 3 in der Gruppe HC-1 (Rebound-Phänomen,  $p < 0,0001$ ). Im Vergleich zu den HC-unabhängigen Effekten ( $p_{cu} = 0,76$ ) war der HC-abhängige Effekt signifikant ( $p_{ca} < 0,0001$ , Mittelwert + SEM) (B). Für weitere Erläuterungen s. Abb. 5.

### 3.4.7.6 CD11b (Monozyten)

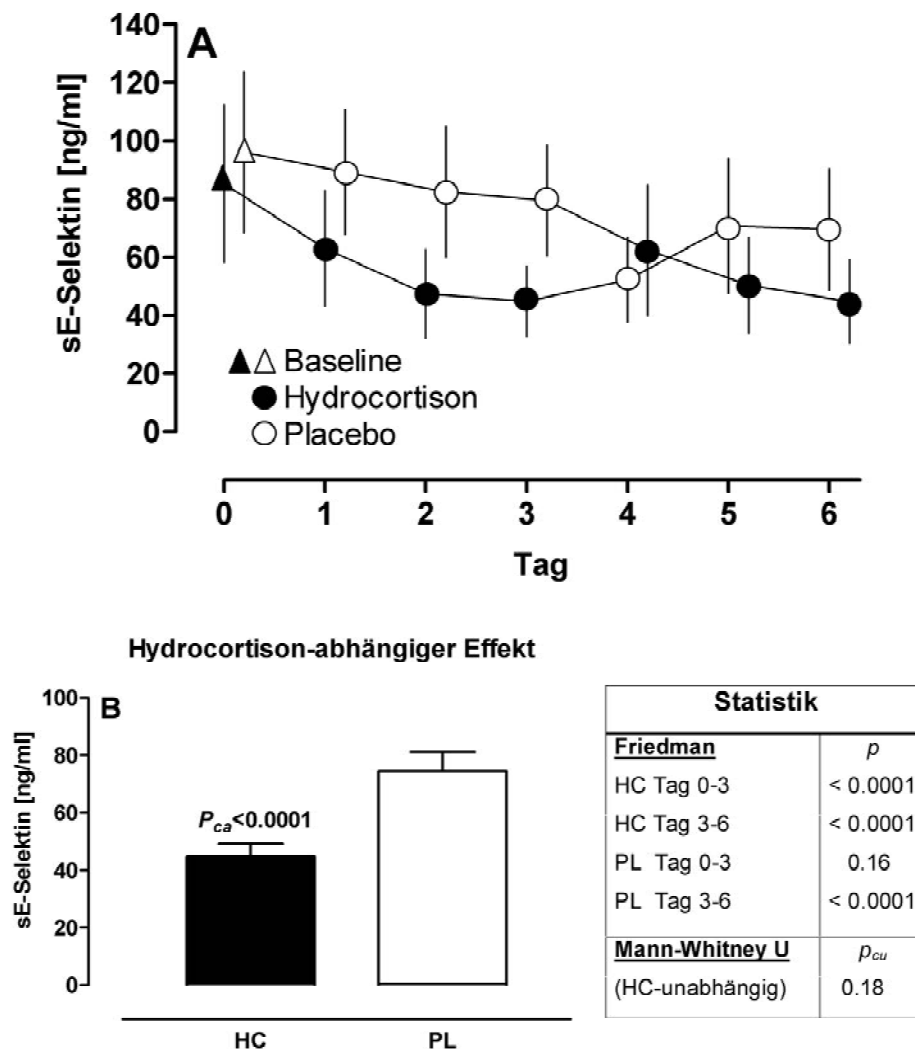


**Abb. 35: Expression von CD11b auf Monozyten**

Verlaufsdarstellung der durch HC oder Placebo induzierten Effekte auf die Expression von CD11b auf Monozyten (Mittelwert  $\pm$  95% CI) (A).

Beachte die Zunahme der ‚Mittleren Fluoreszenz Intensität‘ (MFI) nach Beendigung der Therapie am Tag 3 in der Gruppe HC-1 (Rebound-Phänomen,  $p = 0,01$ ). Im Vergleich zu den HC-unabhängigen Effekten ( $p_{cu} = 0,90$ ) war der HC-abhängige Effekt signifikant ( $p_{ca} < 0,01$ , Mittelwert + SEM) (B). Für weitere Erläuterungen s. Abb. 5.

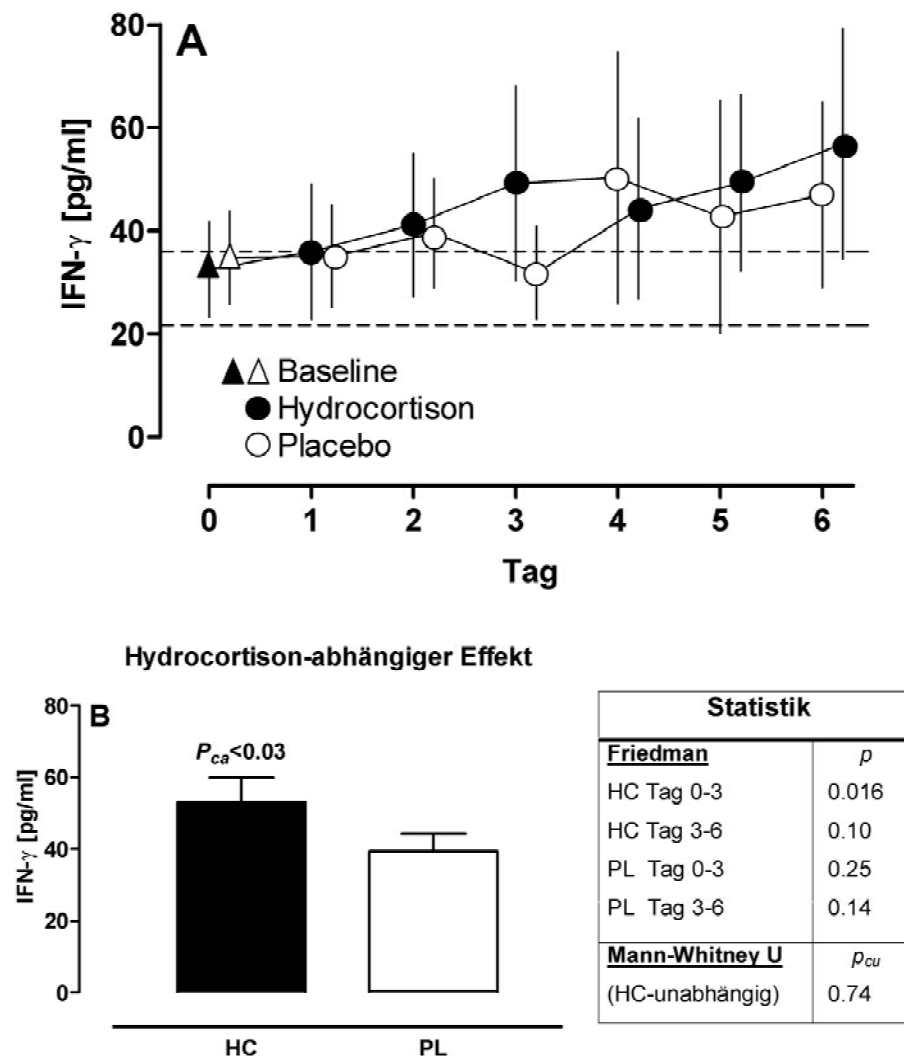
### 3.4.7.7 sE-Selektin



**Abb. 36: Lösliches E-Selektin**

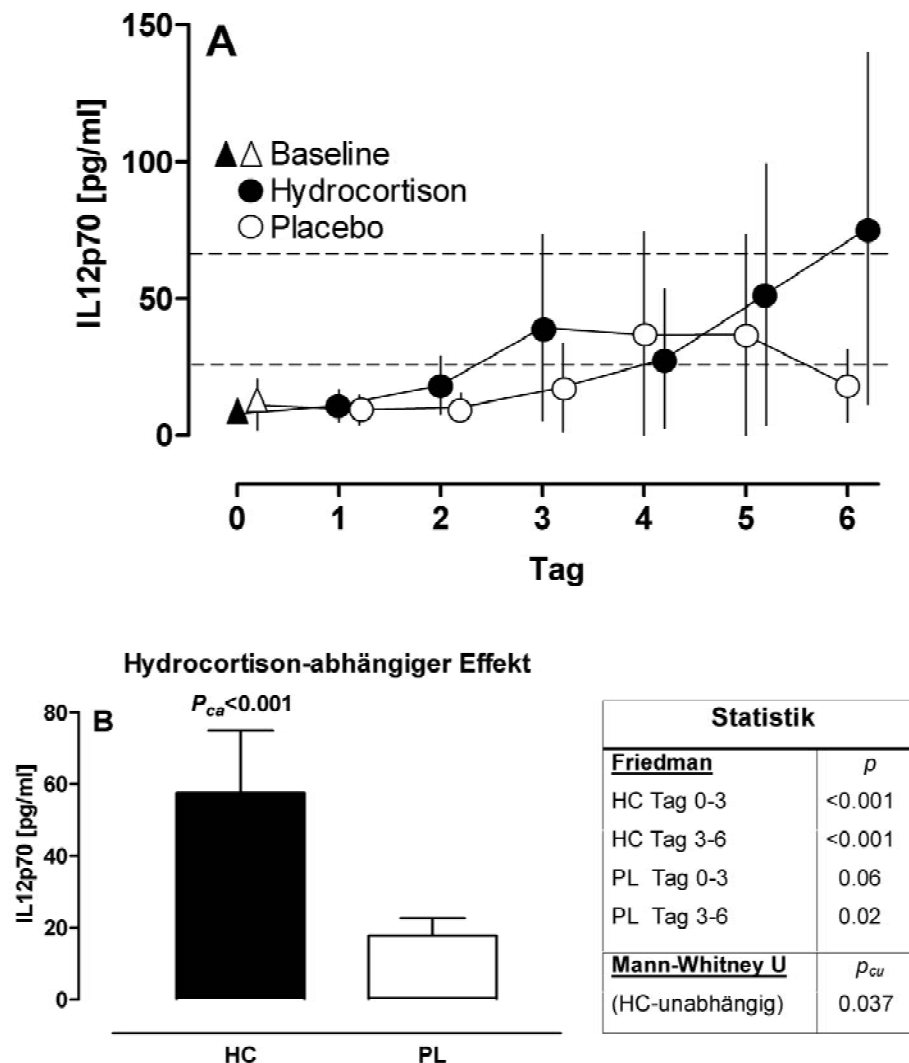
Verlaufsdarstellung der durch HC oder Placebo induzierten Effekte auf die Plasmakonzentration von löslichem E-Selektin (Mittelwert  $\pm$  95% CI) (A). Beachte die Zunahme der Plasmakonzentration von sE-Selektin nach Beendigung der Therapie am Tag 3 in der Gruppe HC-1 (Rebound-Phänomen,  $p < 0,0001$ ). Im Vergleich zu den HC-unabhängigen Effekten ( $p_{cu} = 0,18$ ) war der HC-abhängige Effekt signifikant ( $p_{ca} < 0,0001$ , Mittelwert + SEM) (B). Für weitere Erläuterungen s. Abb. 5.



3.4.7.8 Interferon- $\gamma$ Abb. 37: Interferon- $\gamma$ 

Verlaufsdarstellung der durch HC oder Placebo induzierten Effekte auf die Plasmakonzentration von Interferon- $\gamma$  (Mittelwert  $\pm$  95% CI) (A). Im Vergleich zu den HC-unabhängigen Effekten ( $p_{cu} = 0,74$ ) zeigte der HC-abhängige Effekt einen deutlichen Trend zu niedrigeren Werten ( $p_{ca} < 0,03$ , Mittelwert + SEM) (B). Der Referenzbereich (---) stellt das 95-prozentige Konfidenzintervall der IFN- $\gamma$ -Plasmaspiegel gesunder Kontrollen dar. Für weitere Erläuterungen s. Abb. 5.

### 3.4.7.9 Interleukin 12p70



**Abb. 38: Interleukin 12p70**

Verlaufsdarstellung der durch HC oder Placebo induzierten Effekte auf die Plasmakonzentration von IL-12p70 (Mittelwert  $\pm$  95% CI) (A).

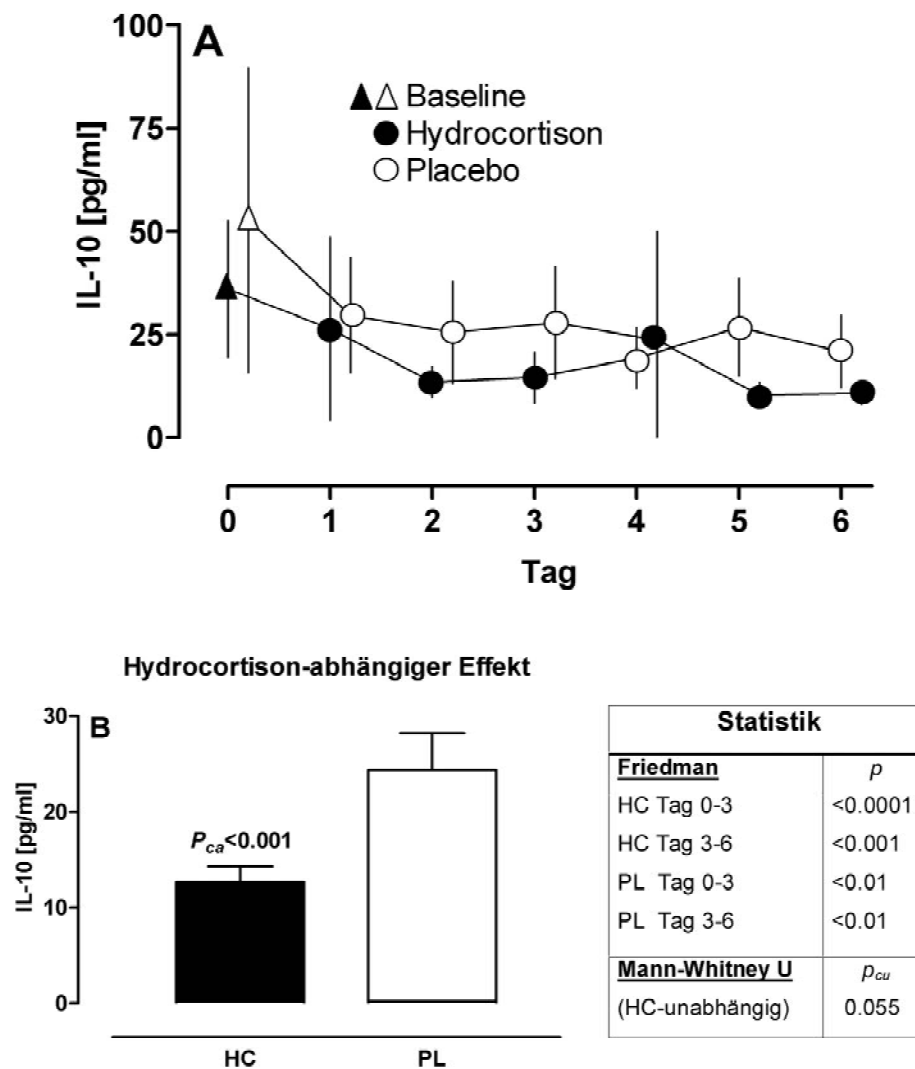
Beachte die Abnahme der Plasmakonzentration von IL-12p70 nach Beendigung der Therapie am Tag 3 in der Gruppe HC-1 (Rebound-Phänomen,  $p = 0,02$ ). Im Vergleich zu den HC-unabhängigen Effekten ( $p_{cu} = 0,037$ ) war der HC-abhängige Effekt signifikant ( $p_{ca} < 0,001$ , Mittelwert + SEM) (B). Der Referenzbereich (---) stellt das 95-prozentige Konfidenzintervall der IL12-Plasmaspiegel gesunder Kontrollen dar. Für weitere Erläuterungen s. Abb. 5.

### 3.4.8 Effekte von HC auf antiinflammatorische Parameter

Die Therapie mit niedrig dosiertem HC hat die Synthese antiinflammatorischer Zytokine, löslicher Rezeptoren oder die Expression von Adhäsionsmolekülen unterschiedlich beeinflusst. Die Plasmakonzentrationen von IL-10 (Abb. 39) und den löslichen Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptoren I und II (Abb. 40 und 41) wurden signifikant reduziert. Nach Beendigung der Verumgabe war auch hier ein signifikanter Rebound-Effekt zu beobachten. Im Gegensatz hierzu wurde die Synthese des vorwiegend von TH-2-Zellen produzierten IL-4 nicht supprimiert (Abb. 42). Die Expression von HLA-DR auf peripheren Monozyten wurde durch die Therapie mit HC nur gering beeinflusst. Die prozentuale basale HLA-DR-Expression war im Vergleich zu den Werten gesunder Kontrollpersonen deutlich reduziert, jedoch zeigte sich unter der Therapie mit HC im Verlauf kein weiterer Abfall, und nach dreitägiger Verumgabe fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen HC-1 und HC-2 (65 %; 95% CI: 58,72 versus 63 %; 95% CI: 57,69) (Abb. 43). Die geometrische mittlere Fluoreszenzintensität (MFI) der HLA-DR-Expression zeigte jedoch einen signifikanten Abfall der Rezeptorexpression (Abb. 44). Die Suppression der HLA-DR-Expression war reversibel und zeigte nach Beendigung der Therapie einen signifikanten Anstieg auf Werte, die deutlich über dem Ausgangsniveau lagen ( $p < 0,001$ ). Der signifikante Unterschied der HLA-DR-Expression zwischen der HC- und der Placebogruppe (s Abb. 44 B) ist daher zum Teil auf den Rebound-Effekt und weniger auf eine Suppression der HLA-DR-Expression während der Therapie mit HC zurückzuführen.

Zusammenfassend führt die Applikation von niedrig dosiertem HC nicht zu einer verstärkten Immunsuppression.

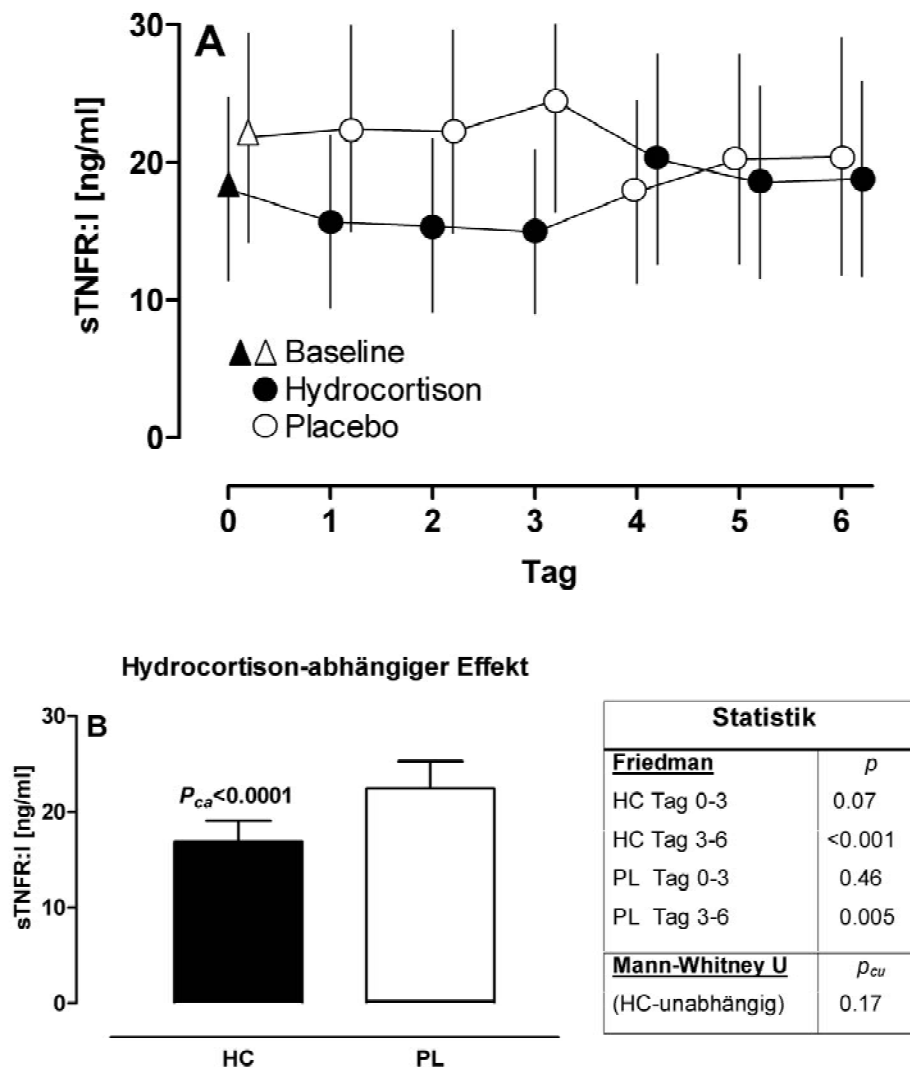
### 3.4.8.1 Interleukin 10



**Abb. 39: Interleukin 10**

Verlaufsdarstellung der durch HC oder Placebo induzierten Effekte auf die Plasmaspiegel von IL-10 (A). Beachte die Zunahme der Konzentration von IL-10 nach Beendigung der Therapie am Tag 3 in der Gruppe HC-1 (Rebound-Phänomen,  $p = 0,003$ ). Im Vergleich zu den HC-unabhängigen Effekten war der HC-abhängige Effekt signifikant ( $p_{cu} = 0,055$  versus  $p_{ca} < 0,001$ ) (B). Für weitere Erläuterungen s. Abb. 5.

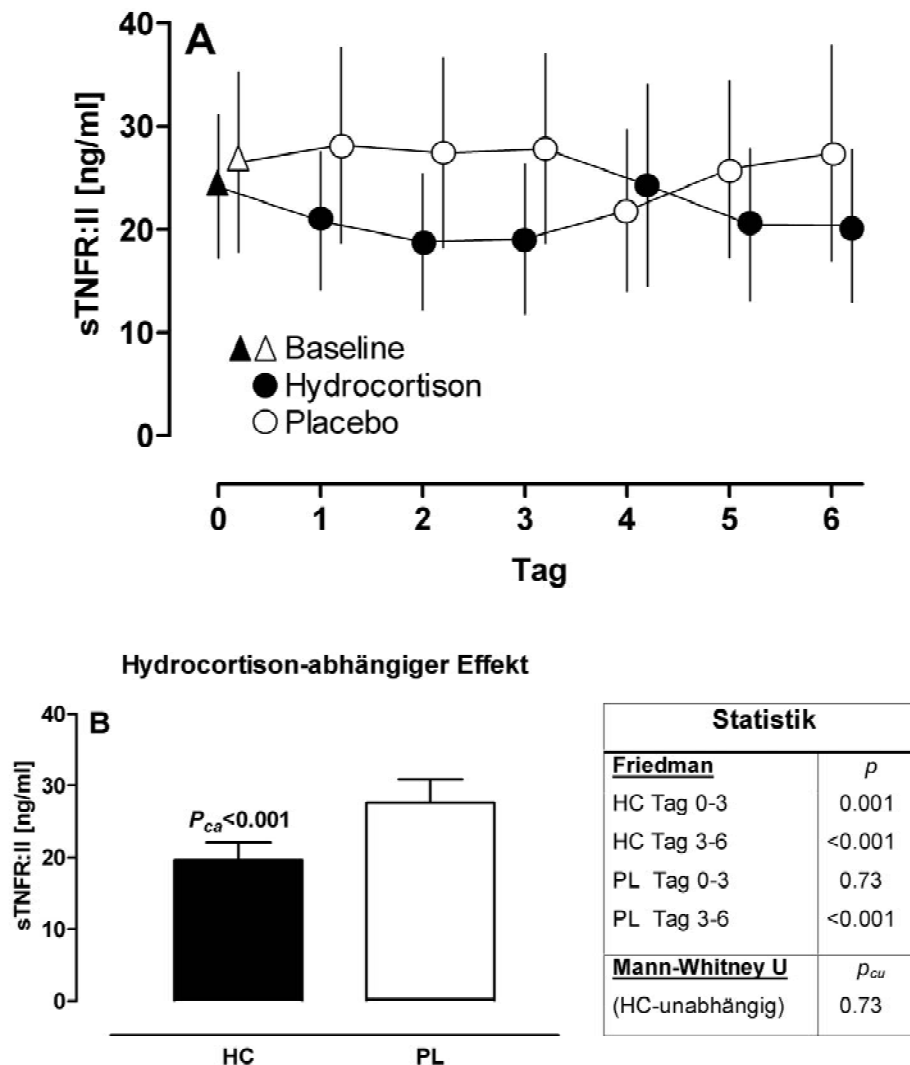
### 3.4.8.2 Löslicher Tumor Nekrose Faktor Rezeptor I



**Abb. 40: Löslicher Tumor Nekrose Faktor Rezeptor I**

Verlaufsdarstellung der durch HC oder Placebo induzierten Effekte auf die Plasmaspiegel von sTNFR:I (Mittelwert  $\pm$  95% CI) (A). Beachte die Zunahme der Konzentration von sTNFR:I nach Beendigung der Therapie am Tag 3 in der Gruppe HC-1 (Rebound-Phänomen,  $p = 0,005$ ). Im Gegensatz zu den HC-unabhängigen Effekten ( $p_{cu} = 0,17$ ) war der HC-abhängige Effekt signifikant ( $p_{ca} < 0,001$ , Mittelwert + SEM) (B). Für weitere Erläuterungen s. Abb. 5.

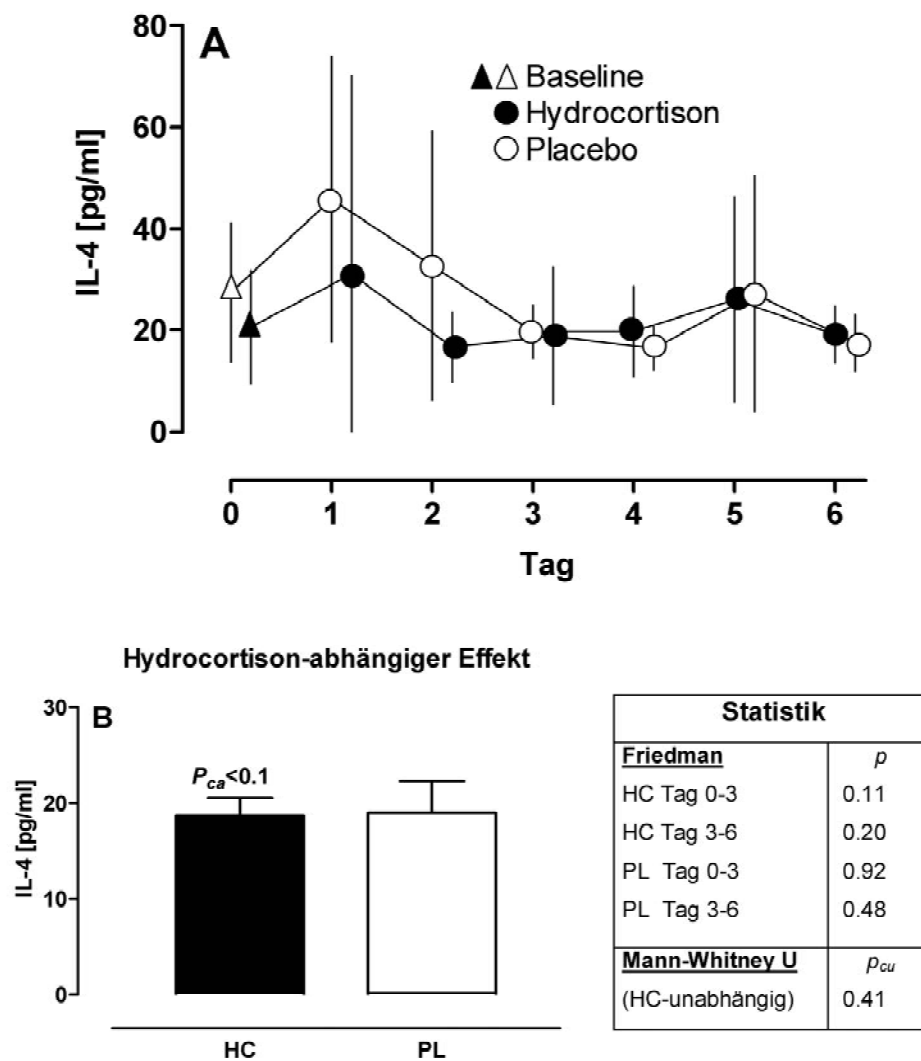
### 3.4.8.3 Löslicher Tumor Nekrose Faktor Rezeptor II



**Abb. 41: Löslicher Tumor Nekrose Faktor Rezeptor II**

Verlaufsdarstellung der durch HC oder Placebo induzierten Effekte auf die Plasmaspiegel von sTNFR:II (Mittelwert  $\pm$  95% CI) (A). Beachte die Zunahme der Konzentration von sTNFR:II nach Beendigung der Therapie am Tag 3 in der Gruppe HC-1 (Rebound-Phänomen,  $p < 0,001$ ). Im Vergleich zu den HC-unabhängigen Effekten ( $p_{cu} = 0,73$ ) war der HC-abhängige Effekt signifikant ( $p_{ca} < 0,001$ , Mittelwert + SEM) (B). Für weitere Erläuterungen s. Abb. 5

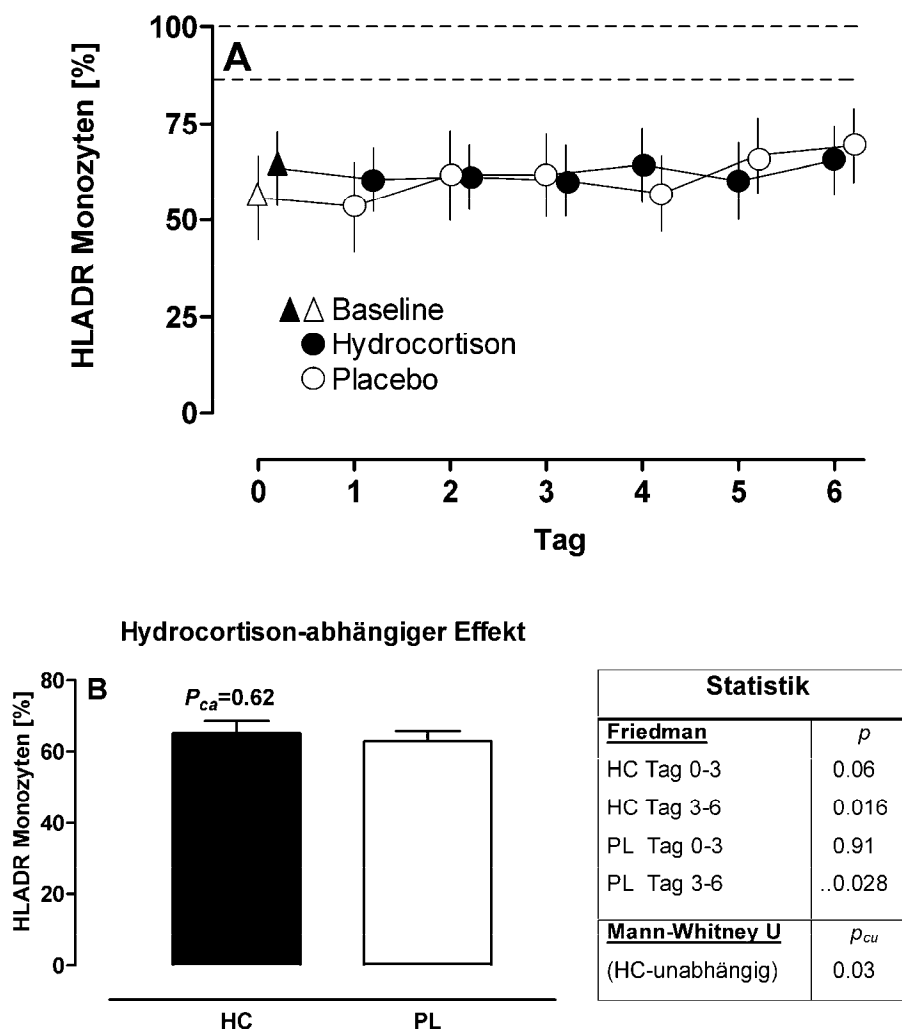
### 3.4.8.4 Interleukin 4



**Abb. 42: Interleukin 4**

Verlaufsdarstellung der durch HC oder Placebo induzierten Effekte auf die Plasmaspiegel von IL-4 (A). Der HC-induzierte Effekt war nicht signifikant (B). Für weitere Erläuterungen s. Abb. 5.

### 3.4.8.5 HLA-DR-Expression auf Monozyten (%)



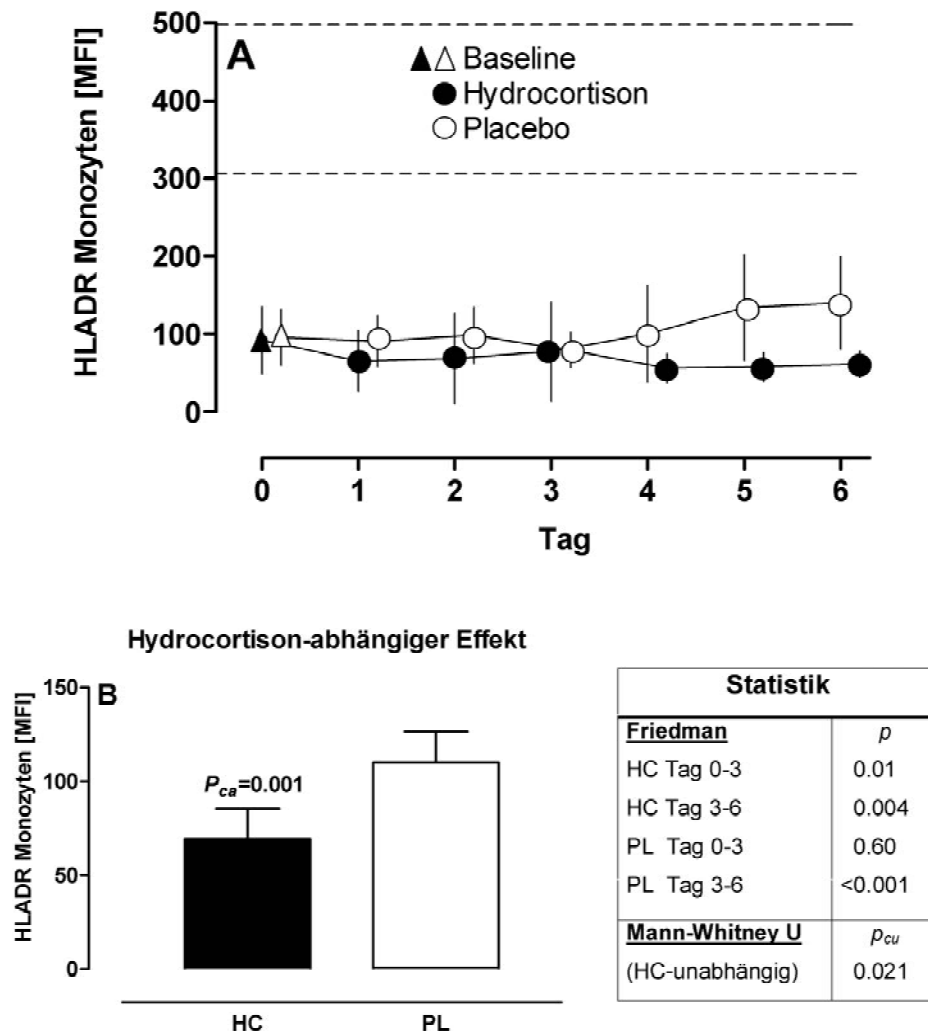
**Abb. 43: HLA-DR-Expression auf Monozyten (%)**

Verlaufsdarstellung der durch HC oder Placebo induzierten Effekte auf die Expression von HLA-DR auf Monozyten, angezeigt als Prozent positive Zellen (Mittelwert  $\pm$  95% CI) (A). HC hatte keinen signifikanten Effekt auf die Zahl HLA-DR-positiver Monozyten ( $p_{ca} = 0,62$ , Mittelwert + SEM) (B).

(---): 95%-Konfidenzintervall der prozentualen HLA-DR-Expression auf Monozyten gesunder Kontrollpersonen. Für weitere Erläuterungen s. Abb. 5



### 3.4.8.6 HLA-DR-Expression auf Monozyten (MFI)



**Abb. 44: HLA-DR-Expression auf Monozyten (MFI)**

Verlaufsdarstellung der durch HC oder Placebo induzierten Effekte auf die Expression von HLA-DR auf Monozyten (Mittelwert  $\pm$  95% CI) (A).

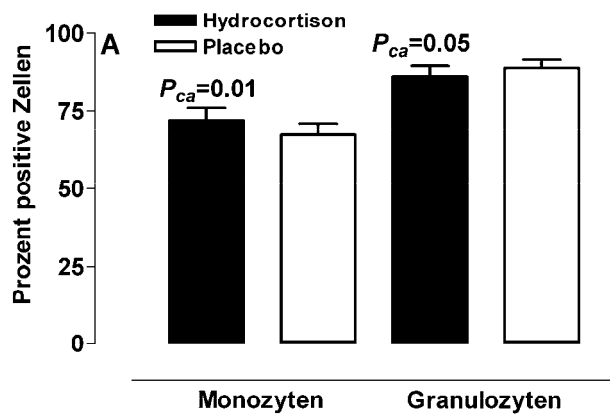
Beachte die Zunahme der ‚Mittleren Fluoreszenz Intensität‘ (MFI) nach Tag 3 in der Gruppe HC-1 (Rebound-Phänomen,  $p < 0,001$ ). Im Vergleich zu den HC-unabhängigen Effekten ( $p_{cu} = 0,02$ ) war der HC-abhängige Effekt signifikant ( $p_{ca} < 0,001$ , Mittelwert + SEM) (B).

(---): 95-prozentiges Konfidenzintervall der HLA-DR-Expression auf Monozyten gesunder Kontrollpersonen. Für weitere Erläuterungen s.

Abb. 5

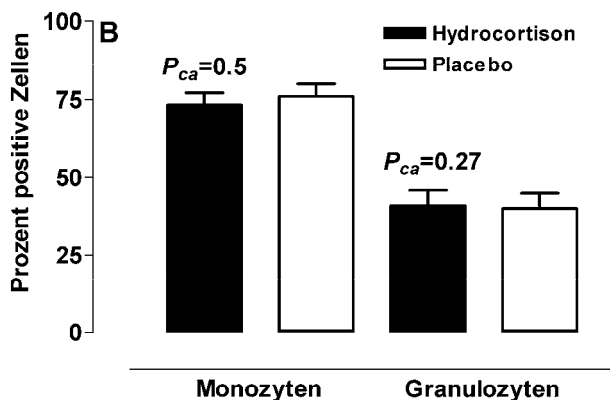
### 3.4.9 Respiratory Burst und die Phagozytose

Die Synthese von Sauerstoffradikalen in vitro ('respiratory burst') durch Granulozyten oder Monozyten wurde durch HC nicht gehemmt (Abb. 45). Die Phagozytose-Kapazität der Monozyten nahm durch HC geringfügig zu, bei den Granulozyten zeigten sich keine signifikanten Effekte (Abb. 46).



**Abb. 45: Phagozytose**

HC-abhängiger Effekt auf die Phagozytoseleistung von Monozyten und Granulozyten (n = 20, Mittelwert +SEM). ). Für weitere Erläuterungen s. Abb. 5



**Abb. 46: Respiratory Burst**

HC-abhängiger Effekt auf den 'respiratory burst' von Monozyten und Granulozyten (n = 20, Mittelwert +SEM). Für weitere Erläuterungen s. Abb. 5

### 3.5 Diskussion

Die adjuvante Therapie des septischen Schocks mit niedrig dosiertem HC (200-300 mg/Tag) gewinnt in den letzten Jahren zunehmend an Akzeptanz. Immuneffekte dieser relativ niedrigen Dosierung waren bisher kaum Gegenstand von kontrollierten klinischen Studien. Im Hinblick auf den Stellenwert der Immunsuppression in der Pathophysiologie der Sepsis und wegen der negativen Ergebnisse der Studien mit hoch dosierten GC ist die Erfassung potentiell nachteiliger Effekte einer niedrig dosierten Therapieform von klinischer Relevanz. Die Ergebnisse der Studie über immunologische und hämodynamische Effekte zeigen, dass niedrig dosiertes HC zur hämodynamischen Stabilisierung führt, die Wirkung immunmodulatorisch und nicht immunsuppressiv ist und dass ein plötzlicher Therapieabbruch zu Rebound-Phänomenen führt.

#### 3.5.1 Patientenkollektiv

Bei den Patientencharakteristika fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen HC-1 und HC-2. Im Vergleich zu anderen Studien über niedrig dosiertes HC im septischem Schock war der SAPS-II-Score mit 42 Punkten niedriger als in der Studie von Briegel mit 55 Punkten [347] und Annane mit 58 Punkten [348]. Der SOFA-Score war mit im Mittel 10 Punkten gering niedriger als in der Studie von Briegel (12 Punkte). Die Letalitätsrate betrug 30 Prozent in beiden Gruppen, in der Studie von Briegel ebenfalls 30, bei Bollaert 63 [346] und bei Annane 61 Prozent. Die höheren Letalitätsraten in den Studien von Annane und Bollaert sind eventuell auf die unterschiedlichen Einschlusskriterien zurückzuführen. In der Studie von Bollaert waren die Patienten für mindestens 48 Stunden katecholaminpflichtig ( $> 10 \mu\text{g/kg/min}$  Dopamin oder eine Dosis Noradrenalin); in der Studie von Annane mussten die Patienten trotz Katecholamintherapie ( $> 5 \text{ g/kg/min}$  Dopamin oder eine beliebige Dosis Noradrenalin) für mindestens eine Stunde einen systolischen Blutdruck von  $< 90 \text{ mmHg}$  aufweisen (Katecholamin-refraktärer Schock). Daraus folgt, dass die Patienten in den Studien von Bollaert und Annane einen schwereren septischen Schock hatten als die Patienten in den anderen Studien.

### 3.5.2 Cortisol- und ACTH-Spiegel

Die Bolus-Applikation von 100 mg HC, gefolgt von einer kontinuierlichen Infusion von 10 mg HC pro Stunde, führte nach 24 Stunden, unabhängig vom Zeitpunkt des Beginns des septischen Schocks, zu einem signifikanten Anstieg der basalen Cortisolwerte von 32 µg/dl (95% CI: 22,42) auf 121 µg/dl (95% CI: 93,149). Die Cortisolwerte waren höher als Cortisolspiegel, die nach Stimulation der NNR mit 250 µg ACTH während Stress beschrieben wurden (30-35 µg/dl) [359] und vergleichbar mit HC-induzierten Cortisolwerten in anderen Studien mit niedrig dosiertem HC [225,360]. Es ist jedoch hervorzuheben, dass die gemessenen Cortisolspiegel während der HC-Infusion in einem Bereich lagen, wie er teilweise bei Patienten im septischen Schock beobachtet wurde: bis zu 400 µg/dl [109,172,174,175,179-192].

Trotz kontinuierlicher Infusion von HC nahmen die Cortisolwerte über den Zeitraum von 3 Tagen ab, ein Effekt, der auch in anderen Studien gemessen wurde [225,360]. Als Ursachen wurden eine Hemmung der adrenalen Cortisolproduktion oder ein gesteigerter hepatischer Metabolismus diskutiert. Gegen eine verminderte adrenale Synthese spricht, dass im septischen Schock die endogene Cortisolproduktion durch exogene GC nicht supprimierbar ist [170]. Auch ist im septischen Schock der hepatische Metabolismus von Cortisol reduziert, insbesondere bei Patienten mit stark erhöhten Cortisolspiegeln und schlechter Prognose [108,109,172,183]. Es wurde postuliert, dass sich die Therapie mit niedrig dosiertem HC günstig auf den Metabolismus von Cortisol auswirken könnte [225]. Der in der Studie beobachtete schnelle Abfall der Cortisolspiegel auf das Ausgangsniveau nach Beendigung der HC-Infusion könnte dies bestätigen.

Die Hemmung der ACTH-Sekretion unter der HC-Therapie und der Anstieg der ACTH-Spiegel auf das Ausgangsniveau nach Beendigung der Therapie könnten dafür sprechen, dass die endogenen Regelkreise im septischen Schock wenig beeinträchtigt sind und dass es unter einer niedrig dosierten HC-Therapie nicht zu einer anhaltenden Suppression der NNR-Achse kommt. Eine alternative Hypothese ist, dass die HC-induzierte Suppression der Zytokinsynthese (z.B. IL-6) zu einer verminderten Aktivierung der NNR-Achse und Reduktion der ACTH-Produktion geführt hat. Der Wiederanstieg

von ACTH nach Beendigung der Therapie wäre dann auf die erneute Stimulation der ACTH-Sekretion zurückzuführen.

Zusammenfassend wurde durch die Therapie mit niedrig dosiertem HC der Cortisolspiegel auf supraphysiologische Werte erhöht und die endogene ACTH-Sekretion reversibel gehemmt.

### **3.5.3 Hämodynamische Parameter**

Die hämodynamisch stabilisierenden Effekte von Corticosteroiden sind seit Jahrzehnten sehr gut belegt (s. I.9). Hier soll auf die Wirkung von niedrig dosiertem HC im septischen Schock eingegangen werden.

Unter der Prämisse einer rNNRI im septischen Schock wurde niedrig dosiertes HC in den letzten Jahren in erster Linie zur Stabilisierung der Hämodynamik und Reduktion des Vasopressorbedarfs eingesetzt. Mehrere klinische Studien konnten signifikante Effekte auf die hämodynamische Stabilisierung und die Reduktion des Katecholaminbedarfs im septischen Schock nachweisen [344,345,347,353,360-362].

Unsere Daten bestätigen diese Ergebnisse und zeigen zusätzlich eine differenzierte Wirkung auf den systemischen und pulmonalvaskulären Kreislauf. Unter der Therapie mit HC konnte ein signifikanter Anstieg des mittleren arteriellen Drucks (MAP) beobachtet werden. Dieser Anstieg war auf eine Zunahme des systemischen Gefäßwiderstands (SVR) zurückzuführen und nicht durch eine Zunahme des Herzindexes (HI) zu erklären; sowohl der Herzindex als auch die Herzfrequenz (HF) nahmen mit Anstieg des Blutdrucks ab. Trotz höheren arteriellen Drucks konnte bei fast allen Patienten der Noradrenalin-Verbrauch innerhalb von 2 bis 3 Tagen signifikant gesenkt werden. Die Beendigung der HC-Infusion führte zu gegenteiligen Effekten: Abnahme des Blutdrucks und peripheren Widerstands und Zunahme der Herzfrequenz und des Herzzeitvolumens.

Einige Studien konnten zeigen, dass Patienten mit einer rNNRI sensibler auf die Therapie mit HC reagierten als Patienten mit adäquater NNR-Funktion [225,348,362]. Es ist denkbar, dass in unserem Patientenkollektiv eine rNNRI bei den Patienten mit Schock-Rebound durch den Entzug von HC demaskiert wurde. Die Angaben über die Inzidenz einer rNNRI im septischen Schock

variieren mit dem Patientenkollektiv, der Schwere des Schocks und den Definitionen und Schwellenwerten verwendeter Testmethoden zwischen 0 und 77 Prozent (s. I.8). Vorläufige Daten der multinationalen CORTICUS-Studie zeigten, dass bei einer Letalitätsrate von 30 bis 40 Prozent die Inzidenz der rNNRI ca. 35 bis 40 Prozent betrug (persönliche Mitteilung C. Sprung). Dies entspricht ungefähr der Inzidenz des Schock-Rebounds in der vorliegenden Studie.

Im Gegensatz zu Effekten auf den peripheren Widerstand hatte die Therapie mit niedrig dosiertem HC keinen Anstieg des pulmonalvaskulären Widerstands oder eine Veränderung der kardialen Füllungsdrücke zur Folge. Die Ergebnisse stimmen mit neueren Untersuchungen mit transösophagealer Echokardiographie und Messungen intrathorakaler Volumenindizes bei Patienten im septischen Schock überein, die zeigen konnten, dass die Therapie mit HC die kardiale Funktion nicht beeinflusst [363]. Die hämodynamischen Effekte sind somit nicht auf Veränderungen des Volumenstatus oder eine Verbesserung der kardialen Funktion zurückzuführen, sondern durch den Anstieg des Gefäßwiderstands bedingt.

Die hämodynamische Stabilisierung durch die Therapie mit niedrig dosiertem HC wird auch durch die signifikante Reduktion des SOFA-Scores bestätigt. Die Abnahme der Scorepunkte war ausschließlich auf die Reduktion des Katecholaminverbrauchs und nicht auf die Veränderung anderer Organparameter zurückzuführen. Dies erklärt auch den erneuten Anstieg des SOFA-Scores innerhalb von 24 Stunden nach Beendigung der Verumgabe, d.h. die Verschlechterung der hämodynamischen Situation nach dem HC-Entzug.

#### **3.5.4 Stickstoffmonoxid (NO)**

Der septische Schock ist gekennzeichnet durch Störungen der Makrozirkulation mit Abnahme des Widerstands, kompensatorischer Steigerung der Herzfrequenz und des Herzzeitvolumens sowie Volumenmangel durch Flüssigkeitsverluste (Kapillarlecksyndrom) und Vasodilatation. Die kardiovaskulären Veränderungen werden auf direkte Effekte proinflammatorischer Mediatoren und auf Störungen zentraler autonomer Zentren sowie einer sympathischen Dysregulation mit

inadäquater sympathischer Aktivität und Resistenz gegenüber Katecholaminen zurückgeführt [364]. Trotz hyperdynamer Hämodynamik besteht häufig eine reversible septische Kardiomyopathie mit relativer Verminderung der linksventrikulären Ejektionsfraktion, ventrikulärer Dilatation und Abnahme der diastolischen Compliance [365,366].

1980 beschrieben Furchgott und Zawadzki, dass die gefäßdilatierende Wirkung von Acetylcholin von einer vom Endothel synthetisierten labilen relaxierenden Substanz („endothelium derived relaxing factor“, EDRF) abhängig ist [367]. 1987 gelang Ignarro und Palmer die Identifizierung von EDRF als NO [368,369]. NO ist ein wichtiger Modulator immunologischer, neurologischer, hämostatischer und vaskulärer Prozesse und ist an der Regulation von Transkription, Translation und Proteinbiosynthese beteiligt. Es gilt heute als gesichert, dass die gesteigerte NO-Produktion ein Schlüsselereignis in der Pathophysiologie des septischen Schocks darstellt [19,370-372].

In Gefäßen diffundiert NO vom Endothel in glatte Muskelzellen und induziert durch Aktivierung der löslichen Guanylatzyklase die Synthese des ‚second messengers‘ cGMP. Die Synthese von NO erfolgt durch NO-Synthasen (NOS) aus L-Arginin unter Reduktion von  $O_2$  und Bildung von L-Citrullin [373]. Drei NOS-Isoformen werden unterschieden: nNOS, eNOS und iNOS. Die in neuralem Gewebe (nNOS) und Endothelzellen (eNOS) nachweisbaren konstitutiven Isoformen (cNOS) sind  $Ca^{++}$ - und Calmodulin-abhängig und produzieren kontinuierlich NO. Die Regulation des vaskulären Grundtonus ist entscheidend von der endothelialen NO-Synthese abhängig, die u.a. durch regionale Flussbedingungen („shear stress“) moduliert wird [374]. Im Gegensatz zu cNOS ist die Aktivität von iNOS weitgehend von  $Ca^{++}$  unabhängig und in unstimulierten Zellen nur gering oder nicht nachweisbar. Auch  $Ca^{++}$ -unabhängige Aktivierungen von cNOS und  $Ca^{++}$ -abhängige Aktivierungen von iNOS konnten in verschiedenen Zellen nachgewiesen werden [373].

Endotoxin, Zellwandbestandteile Gram-positiver Bakterien und proinflammatorische Mediatoren wie  $TNF-\alpha$ ,  $IFN-\gamma$  und IL-1 induzieren iNOS in glatten Muskelzellen, Makrophagen, Granulozyten, Thrombozyten, Epithel- und

Endothelzellen uva.. Die Regulation der iNOS-Aktivierung ist komplex, unterliegt u.a. der Induktion von NF- $\kappa$ B und kann durch verschiedene Mediatoren wie IL-4, IL-10, IL-8 oder TGF- $\beta$  gehemmt werden. Einmal aktiviert, werden durch iNOS große Mengen an NO produziert. Die Expression von iNOS ist von zentraler Bedeutung für die Infektabwehr und Modulation immunologischer Prozesse [373].

Eine der charakteristischen Merkmale des septischen Schocks ist die periphere Vasodilatation und Katecholaminresistenz. Als wesentliche Ursachen werden diskutiert: Aktivierung von  $K^+$ -Kanälen in Zellmembranen glatter Muskelzellen, Induktion von iNOS und Vasopressin-Mangel [375]. Vasopressoren wie Noradrenalin führen zur Vasokonstriktion durch Erhöhung der intrazellulären  $Ca^{++}$ -Konzentration aus Speichern und eröffneten spannungsabhängigen transmembranösen Kanälen.  $Ca^{++}$  führt über Komplexbildung mit Calmodulin zur Phosphorylierung von Myosin und zur Vasokonstriktion. NO bzw. cGMP wirken vasodilatatorisch durch Dephosphorylierung von Myosin. Neben diesem klassischen Weg spielen im septischen Schock Effekte von NO auf Membranpotentiale eine wichtige Rolle: Eine Depolarisation erhöht das intrazelluläre  $Ca^{++}$  (Vasokonstriktion), Hyperpolarisation erniedrigt das intrazelluläre  $Ca^{++}$  (Vasodilatation). Die Hyperpolarisation verhindert in Anwesenheit von Vasopressoren eine Vasokonstriktion (Katecholaminresistenz). Hypoxie, intrazellulärer ATP-Mangel und Azidose führen zur Aktivierung von  $K_{ATP}$ -Kanälen,  $K^+$ -Efflux, Hyperpolarisation, vermindertem  $Ca^{++}$ -Influx und damit zur Vasodilatation. Es konnte gezeigt werden, dass NO entweder indirekt über eine cGMP-abhängige Kinase  $K_{ATP}$ -Kanäle und  $Ca^{++}$ -abhängige  $K_{Ca}$ -Kanäle oder direkt durch Nitrosilierung von  $K_{Ca}$ -Kanälen den intrazytoplasmatischen  $Ca^{++}$ -Gehalt erniedrigt und damit die Wirkung von Vasokonstriktoren abschwächt [375].

Neben der Wirkung auf den vaskulären Widerstand werden der gesteigerten NO-Produktion zahlreiche für die Sepsis pathogenetisch relevante Effekte zugeschrieben [19,365,376,377]: Abnahme der kardialen Kontraktilität und  $O_2$ -Extraktion und Beeinträchtigung der koronaren Autoregulation, Zunahme der gastrointestinalen Permeabilität, bakterielle Translokation, Hepatotoxizität, Beeinträchtigung der gastrointestinalen und renalen Perfusion, Enzymhemmung, Nitrosilierung von Proteinen, direkte Schädigung von DNA,



und Induktion oder Hemmung von Apoptose. Das bei hohen NO-Konzentrationen durch Reaktion mit Superoxid-Anionen gebildete zelltoxische Peroxynitrit ist an endothelialen und epithelialen Schädigungen und der Entwicklung von peripheren und pulmonalen Ödemen beteiligt. Hohe NO-Konzentrationen und Peroxynitrit hemmen irreversibel die mitochondriale Respiration und damit die O<sub>2</sub>-Aufnahme und -Verwertung.

Tierexperimentelle Studien bestätigen einerseits die Relevanz der durch iNOS gesteigerten NO-Produktion, zeigen andererseits aber auch Nachteile einer Hemmung der NO-Synthese: In einem Modell mit wachen Mäusen führte die Injektion von Endotoxin innerhalb von vier Stunden zu einer Induktion von iNOS, Blutdruckabfall, Katecholaminresistenz und einem Anstieg der Plasma-Nitrit/Nitrat-Konzentration, dem stabilen Endprodukt des NO-Metabolismus [378]. In isolierten Arterien von iNOS-knockout-Mäusen belegten mRNA-Analysen, dass die durch Endotoxin induzierte Vasodilatation auf eine Induktion von iNOS in glatten Muskelzellen zurückzuführen war [379]. In Studien mit iNOS-knockout-Mäusen zeigte sich eine Resistenz gegenüber Endotoxin, verringerte Schocksymptomatik und eine bessere Überlebensrate nach einer letalen Endotoxin-Dosis [378,380]. Eine andere Studie fand bezüglich Organversagen und Überlebensrate im Endotoxin-Schock-Modell keine Unterschiede zwischen iNOS-knockout-Mäusen und Kontrollen [381].

Ratten, die 2 Stunden nach der Injektion von LPS mit selektiven iNOS-Inhibitoren behandelt wurden, hatten höhere Blutdruckwerte und einen geringeren Anstieg von Nitrit/Nitrat im Plasma als die Kontrollen, die Blockade von iNOS hatte jedoch keinen Einfluss auf das Organversagen [382]. Zu anderen Ergebnissen kamen einige Studien mit unterschiedlichen selektiven iNOS-Inhibitoren. Hier führte die Hemmung von iNOS zur Reduktion des Schocks, des Organversagens und auch der Letalität [383,384].

Auch die Hemmung der endothelialen NO-Synthese durch nicht-selektive NOS-Inhibitoren trug zur Verbesserung der Hämodynamik bei. In einem Peritonitis-Sepsis-Modell wurde durch N<sup>G</sup>-methyl-L-arginin (L-NMMA) die verminderte Reaktivität gegenüber Vasopressoren aufgehoben, L-Arginin

hatte gegenteilige Effekte [385]. Zahlreiche Tierexperimente zeigten jedoch auch, dass die Hemmung von eNOS durch L-Arginin-Analoga (z.B. L-NAME, L-NMMA, L-NNA) zu unerwünschten Begleiteffekten führte: Abfall des Herzzeitvolumens, pulmonale Hypertension, Rechtsherzbelastung, myokardiale Ischämien, Abnahme der Gewebepерfusion und Gewebehypoxien [19]. Inwieweit selektive iNOS-Inhibitoren unselektiven NOS-Inhibitoren überlegen sind, ist Gegenstand aktueller Forschung. In einem Rattenmodell wurden die Effekte des eNOS-Inhibitors N-omega-nitro-L-arginin-methyl-ester (L-NAME) mit dem iNOS-Inhibitor Aminoguanidin verglichen. Nach Endotoxinexposition und Schock führten beide Inhibitoren zum Blutdruckanstieg. Organdysfunktionen und der Anstieg der Nitrit/Nitrat-Plasmakonzentration konnten jedoch nur durch Aminoguanidin und nicht durch L-NAME verhindert werden [386]. Eine andere Studie verglich L-NAME mit dem (semi-selektiven) iNOS-Inhibitor S-Methylisothiurea bei Ratten nach LPS-Exposition. Beide Inhibitoren führten zur Abnahme der Perfusion von Lunge, GI-Trakt, Haut und Niere und verhinderten den bei Kontrolltieren beobachteten Endotoxin-induzierten Anstieg der koronaren, zerebralen und hepatischen Perfusion [387].

Klinische Studien bestätigten, dass die Hemmung von eNOS von Nachteil ist. Patienten mit septischem Schock reagierten auf L-Arginin-Analoga mit Hypertension, Abfall des HI, Anstieg des SVR, PVR, ZVD und PCWP; durch zusätzliche Applikation von L-Arginin konnten die Effekte aufgehoben werden. Eine alleinige Gabe von L-Arginin führte zur Hypotension [388]. In einer doppel-blinden, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie bei Patienten im septischen Schock führte die Therapie mit L-NMMA dosisabhängig zu einem Anstieg des MAP, SVR, PVR, ZVD, PCWP und zu einem Abfall des HI und der HF [389]. Eine kontinuierliche Infusion von L-NAME bei Patienten mit katecholamin-refraktärem septischem Schock führte zur Reduktion des Noradrenalin-Bedarfs, Anstieg von MAP, SVR, und PVR und Abfall des HI und Sauerstoffangebots. Die Effekte waren nach Beginn der 12-stündigen Infusion am stärksten ausgeprägt und nahmen im Verlauf kontinuierlich ab. Sieben der 11 Patienten verstarben [390]. Eine Phase-II-Studie mit L-NMMA bei 312 Patienten im septischen Schock zeigte eine deutliche Verbesserung der Hämodynamik ohne nachteilige Wirkung auf die Thrombozytenzahl,

Leber- oder Nierenfunktion, jedoch keine Verbesserung der Letalitätsrate. Patienten mit einer Dosis > 15 mg/kg/Std. hatten eine erhöhte Inzidenz an kardialen Nebenwirkungen [391]. Eine Dosis-Findungsstudie bei 32 Patienten mit septischem Schock führte unabhängig von der Dosierung zu einer 60- bis 80-prozentigen Reduktion des Noradrenalin-Bedarfs. Damit einher ging ein Abfall des CI trotz Steigerung der Dobutamindosis und ein Anstieg des PVR. Die Autoren folgerten, dass die Therapie ein vertretbares Sicherheitsprofil aufwies [33]. Zu einer kritischen Interpretation der Ergebnisse kam ein Editorial und warnte vor dem Einsatz unselektiver NOS-Inhibitoren: 27 Prozent der Patienten in der Hochdosis-Gruppe hatten myokardiale Ischämien und 18 Prozent aller Patienten ernste Nebenwirkungen wie Rechtsherzversagen, arterielle Hypertonie, Abfall des HI und GI-Blutungen [392]. Die Phase-III-Studie bei 800 Patienten musste wegen ernster Nebenwirkungen und einem signifikanten Anstieg der Letalitätsrate vorzeitig beendet werden; ein geringer Trend in Richtung verbessertem Outcome zeigte sich bei niedrigen Dosierungen [34].

Die Ergebnisse unterstreichen die essentielle Funktion von NO zur Aufrechterhaltung der vaskulären Homöostase und Organperfusion [374,377]. Zum Beispiel hemmt NO die Expression thrombozytärer [393,394], endothelialer [395-397] und leukozytärer [398] Adhäsionsmoleküle, die Adhäsion und Aggregation von Thrombozyten am Endothel [399] und die Interaktion zwischen Thrombozyten, Leukozyten und Endothelzellen [400-402]. L-NAME führt zur gesteigerten Expression von P-Selektinen in stimulierten Thrombozyten und Endothelzellen [396]. Endogenes NO und NO-Donatoren hemmen die P-Selektin-vermittelte Adhäsion von Thrombozyten an Granulozyten [400]. Im Ratten-CLP-Modell konnte mit intravitaler Videomikroskopie gezeigt werden, dass in postkapillaren Venolen das ‚rolling‘ und die Adhäsion von Granulozyten am Endothel in der Sepsis zunimmt. L-NMMA potenziert die Interaktion, L-Arginin wirkt dagegen inhibitorisch [403].

NO ist damit zentral an der Regulation inflammatorischer Prozesse wie Gerinnungsaktivierung, Migration von Leukozyten und Endothelschädigung beteiligt. Der duale Charakter von NO als protektiver aber auch potentiell toxischer Mediator wird am Beispiel von Peroxynitrit deutlich: NO hemmt die

Adhäsion von aktivierten Granulozyten, die Produktion von Sauerstoffradikalen und wirkt endothelprotektiv u.a. durch Bindung von Superoxid-Anionen [401]. Das hierbei irreversibel gebildete Peroxynitrit zählt zu den toxischsten Oxidantien und ist ursächlich an Zellschäden im Rahmen von zerebralen und myokardialen Ischämien, Lungenversagen, ‚reperfusion injury‘ und Sepsis beteiligt. Der pro- oder antioxidative Effekt von NO wird somit von der Balance zwischen NO und reaktiven Sauerstoffmetaboliten im Mikromilieu bestimmt [404].

Trotz der pathogenetischen Bedeutung von iNOS in der Sepsis ist zu berücksichtigen, dass der gesteigerten Produktion von NO auch eine wichtige Rolle in der Infektabwehr zukommt. So hatten iNOS-knockout-Mäuse und Mäuse, die mit selektiven iNOS-Inhibitoren behandelt wurden, eine erhöhte Infektanfälligkeit gegenüber intrazellulären Mikroorganismen [405]. iNOS-knockout-Mäuse reagierten auf eine Infektion mit einer verminderten unspezifischen, T- und NK-Zell-abhängigen Immunantwort und einem TH-1/2-Shift [406]. In Peritonitis-Modellen hatten iNOS-knockout-Mäuse eine stärkere Leukozyten-Migrationsrate [407] und eine höhere Letalitätsrate [408].

Auf Grund der derzeitigen Datenlage ergibt sich folgendes Bild: Die endotheliale NO-Synthese ist essentiell für die Aufrechterhaltung der vaskulären Homöostase und Organperfusion. Tierexperimentelle und klinische Studien zeigten, dass bei einer unselektiven NOS-Inhibition die Nebenwirkungen kreislaufstabilisierende Effekte überwogen. Tierexperimentell hatten selektive iNOS-Inhibitoren ein günstigeres Wirkungsprofil und teilweise eine Reduktion von Organdysfunktionen und eine Verbesserung der Überlebensrate zur Folge. Entsprechende klinische Studie über die Effektivität und Sicherheit einer isolierten Hemmung der NO-Synthese durch selektive iNOS-Inhibitoren im septischen Schock stehen noch aus.

Im Gegensatz zu den nicht-selektiven oder semi-selektiven NOS-Inhibitoren (L-Arginin Analoge, Isothiourea-Derivate) hemmen GC nur iNOS und nicht eNOS [289,290,409,410]. GC wirken hierbei auf unterschiedlichen Ebenen: Hemmung der Synthese iNOS-induzierender Zytokine, Interaktion mit

Transkriptionsfaktoren [411], Induktion von NF $\kappa$ -B- hemmendem I $\kappa$ B $\alpha$  [322], Hemmung der Transkription und Translation [412,413], Reduktion der Synthese des iNOS-Cofaktors Tetrahydrobiopterin und Reduktion der zellulären Aufnahme des iNOS-Substrats L-Arginin [414], Induktion von iNOS-inhibierendem Lipocortin-1 [415] und Induktion der Degradation von iNOS durch Calpain [413].

In der vorliegenden Studie konnte bei Patienten im septischen Schock erstmals gezeigt werden, dass die kontinuierliche Applikation von niedrig dosiertem HC die Nitrit/Nitrat-Plasmakonzentration signifikant reduziert. Erhöhte Nitrit/Nitrat-Plasmaspiegel sind in der Sepsis vorwiegend auf eine Induktion von iNOS zurückzuführen, die Konzentration korreliert mit dem Schweregrad der Sepsis und des septischen Schocks, der Inzidenz von Organkomplikationen und einer schlechten Prognose [416-420].

Der Effekt von niedrig dosiertem HC auf die NO-Synthese war bei unserem Patientenkollektiv in beiden Gruppen, unabhängig vom Zeitintervall zwischen Beginn des septischen Schocks und Verumgabe, vergleichbar (Abb. 15). Die Reduktion der Nitrit/Nitrat-Konzentrationen von 70-80  $\mu$ M auf 30-40  $\mu$ M wies zudem auf eine erhaltene basale NO-Produktion hin. Vergleichbare Werte von 30-40  $\mu$ M und 60-100  $\mu$ M fanden sich bei nicht-septischen Patienten bzw. bei Patienten mit schwerem septischen Schock in anderen Studien [421]. Im Gegensatz zu den kardiovaskulären Nebenwirkungen nicht-selektiver NOS-Inhibitoren führte die Therapie mit niedrig dosiertem HC nicht zu einem Anstieg der kardialen Füllungsdrucke oder einer Zunahme des pulmonalvaskulären Gefäßwiderstands. Die differenzierte Wirkung auf den systemischen und pulmonalen Kreislauf unterstreicht das günstige Wirkungsprofil von HC im Gegensatz zu unselektiven NOS-Inhibitoren. Obwohl der Blutdruckanstieg zeitgleich zur Reduktion der Nitrit/Nitrat-Plasmaspiegel erfolgte, konnte eine direkte Korrelation zwischen hämodynamischen Parametern und Nitrit/Nitrat nicht hergeleitet werden. Die Ursache hierfür war auf das Studiendesign zurückzuführen: Zur Aufrechterhaltung eines MAP von > 70 mmHg wurde der Noradrenalin-Verbrauch den aktuellen hämodynamischen Bedürfnissen angepasst. Entsprechend konnte nur eine Korrelation zwischen Nitrit/Nitrat und

Noradrenalin nachgewiesen werden, und diese Abhängigkeit fand sich insbesondere während der HC-Applikation (Abb. 14). Die Ergebnisse belegen, dass die hämodynamisch stabilisierenden Effekte von HC teilweise auf die Reduktion der NO-Synthese zurückzuführen sind. Dass auch andere Effekte von Relevanz sein können, ergibt sich nicht zuletzt aus den multiplen Wirkmechanismen von Corticosteroiden auf den vaskulären Widerstand (s. I.9). Auch unsere Daten weisen auf NO-unabhängige Effekte hin: Die plötzliche Beendigung der HC-Therapie führte zu einem Abfall des MAP, SVR und zu einem Anstieg der HF und des CI; 30 Prozent der Patienten wurden erneut noradrenalinpflichtig. Die Verschlechterung der hämodynamischen Situation korrelierte jedoch nicht mit einem Anstieg der NO-Synthese, die Nitrit/Nitrat-Werte blieben nach Beendigung der HC-Therapie auf dem Niveau der Kontrollgruppe. Die protrahierte Wirkung von HC auf die NO-Synthese steht im Gegensatz zu den signifikanten Rebound-Effekten, die bei fast allen anderen Parametern zu beobachten waren. Inwieweit hierbei Wirkungen auf den Angiotensin-II oder Katecholaminmetabolismus oder nicht-genomische Effekte durch die mineralocorticoide Wirkung von HC beteiligt sind (s. I.9), ist nicht bekannt. Dass eine niedrig dosierte kontinuierliche Infusion von HC auch unabhängig von der Wirkung auf die NO-Synthese kreislaufstabilisierend wirken kann, zeigt eine experimentelle Untersuchung bei Ratten im LPS-Schock-Modell [422]. Hier führte die Therapie mit HC innerhalb von 3 Stunden zu einem signifikanten Anstieg des MAP, ohne dass Veränderungen der Nitrit/Nitrat-Plasmaspiegel zu verzeichnen waren.

Zusammenfassend führte die Therapie mit niedrig dosiertem HC im septischen Schock zu einem Anstieg von MAP und SVR und einem Abfall von CI und der HF. Die signifikante Reduktion der Nitrit/Nitrat-Werte belegt die Suppression von iNOS und der NO-Synthese, dessen Abnahme mit der Reduktion des Noradrenalin-Bedarfs korrelierte. Ein plötzlicher Therapieabbruch führte zu NO-unabhängigen Rebound-Effekten. Im Gegensatz zu unselektiven NOS-Inhibitoren führte die Therapie mit HC nicht zur Zunahme des pulmonalen Gefäßwiderstands. Im Hinblick auf die kreislaufstabilisierende Wirkung, die Hemmung der NO-Synthese und das günstige Wirkungsprofil könnte die Therapie des septischen Schocks mit

niedrig dosiertem HC eine kostengünstige und sichere Alternative zu isoliert wirkenden synthetischen NOS-Inhibitoren darstellen.

### **3.5.5 Leukozyten-Subpopulationen**

Die Effekte von GC auf die Distribution zirkulierender Leukozyten-Subpopulationen sind seit langem bekannt [423]. GC führen in Abhängigkeit von der Dosierung und Therapiedauer zu einer Leukozytose, die vorwiegend durch den Anstieg der Zahl neutrophiler Granulozyten bedingt ist; die Zahl eosinophiler und basophiler Granulozyten nimmt dagegen ab. Die Granulozytose wird auf eine vermehrte Freisetzung von reifen Granulozyten aus dem Knochenmark, Stimulation der Granulozytopoese und Hemmung der Migration und Apoptose zurückgeführt. GC steuern die Verteilung zirkulierender Leukozyten u.a. durch Beeinflussung der Expression von Adhäsionsmolekülen und durch die Hemmung der Synthese chemotaktischer Mediatoren und damit die Migration in Entzündungsgebiete. Ein weiterer Effekt ist die Induktion von Apoptose in Lymphozyten [424], Monozyten [425] und eosinophilen Granulozyten [426], die Apoptose von neutrophilen Granulozyten wird gehemmt [426,427]. Die Resistenz von neutrophilen Granulozyten gegenüber einer GC-induzierten Apoptose wird teilweise auf die konstitutive Expression der inaktiven GR- $\beta$ -Isoform zurückgeführt [428]. Durch die differenzierte Wirkung auf unterschiedliche Zellen modulieren GC inflammatorische Prozesse, z.B. indem die Synthese proinflammatorischer Mediatoren durch Induktion von Apoptose in Monozyten und T-Zellen reduziert wird und andererseits die ortsständige Matrix vor Apoptose geschützt wird [429]. GC können durch Hemmung der Neutrophilen-Apoptose Entzündungsprozesse auch unterhalten, indem die verzögerte Apoptose die Nekrose von Granulozyten begünstigt und deren Phagozytose die Produktion proinflammatorischer Zytokine unterhält [427]. Die Wirkung von GC auf die Lymphozytenzahl ist dosisabhängig und nicht nur durch Apoptose bedingt. T-Zellen sind stärker betroffen als B-Lymphozyten, und Helferzellen werden stärker reduziert als Suppressorzellen und NK-Zellen. Bereits Stunden nach Beginn einer GC-Therapie kommt es zum reversiblen ‚pooling‘ von Lymphozyten im Knochenmark und der Hemmung der Auswanderung aus lymphatischem Gewebe. Nach 12 bis 24 Stunden wird

die Lymphopoese reversibel gehemmt. Eine Apoptose wird nach 2 bis 4 Tagen relevant [423]. Die GC-induzierten Veränderungen auf die Distribution zirkulierender Leukozyten sind von der Dauer der GC-Therapie, der Einzel- bzw. kumulativen Dosis sowie dem Krankheitsbild abhängig.

Im Gegensatz zu den oben beschriebenen Veränderungen führte die Applikation von HC über einen Zeitraum von 72 Stunden zu keiner signifikanten Zunahme der Leukozyten- bzw. Neutrophilenzahl. Eine Erklärung hierfür könnte sein, dass die Dosierung von HC zu niedrig war, um die oben beschriebenen Veränderungen bei einer bereits stimulierten Granulozytopoese und Leukozytose zu induzieren. Im Gegensatz hierzu nahm die Zahl zirkulierender basophiler und eosinophiler Granulozyten und Monozyten signifikant ab. Die Beendigung der HC-Therapie führte nach 24 Stunden zu einem Anstieg der Subpopulationen auf das Ausgangsniveau. Die Reduktion der Lymphozytenzahl war auf eine Abnahme der Zahl von CD4- und CD8-Zellen zurückzuführen, wobei der CD4/CD8-Quotient unverändert blieb. HC hatte keinen Effekt auf die Zahl von B-Zellen oder NK-Zellen.

Inwieweit die hier beschriebenen Veränderungen auf eine GC-induzierte Umverteilung oder Apoptose zurückzuführen sind, ist auf Grund der durchgeführten Untersuchungen nicht sicher zu beurteilen. Eine HC-induzierte Apoptose wäre unter dem Gesichtspunkt einer antiinflammatorischen Immunreaktion eher als ungünstiger Effekt zu werten, da hierdurch die Produktion antiinflammatorischer Zytokine (z.B. IL-10) und die Proliferation von TH-2-Zellen induziert werden kann [1]. Einige Aspekte lassen eine Apoptose als Hauptfaktor eher unwahrscheinlich erscheinen: 1) die unveränderte Zahl neutrophiler Granulozyten, 2) der Anstieg der Monozytenzahl, 3) der zeitliche Verlauf, d.h. deutliche Veränderungen waren bereits 24 Stunden nach Therapiebeginn sichtbar, und 4) die Reversibilität aller gefundenen Veränderungen innerhalb von 24 Stunden nach Beendigung der Therapie. Zudem weisen tierexperimentelle Studien darauf hin, dass endogene GC zwar bereits wenige Stunden nach Beginn einer Sepsis an der Induktion von Apoptose von Thymuszellen beteiligt sind [430], die Stressreaktion jedoch nicht zu einer gesteigerten Apoptose von Knochenmarkszellen führt [431].



Zusammenfassend zeigte die Therapie mit niedrig dosiertem HC im septischen Schock signifikante Effekte auf die Distribution von Leukozyten-Subpopulationen im peripheren Blut. Die Veränderungen sind wahrscheinlich eher auf Umverteilungsphänomene und nicht auf eine gesteigerte Apoptose zurückzuführen. Ein Anstieg der Leukozytenzahl bzw. eine Granulozytose während der Therapie mit niedrig dosiertem HC kann daher auf eine Zunahme der Inflammation hinweisen und ist im Gegensatz zu nicht-septischen Bedingungen nicht als typische GC-Wirkung zu interpretieren.

### **3.5.6 Pro- und antiinflammatorische Immunparameter**

Obwohl die immunologischen Effekte von GC seit Jahrzehnten Gegenstand intensiver Forschung sind, ist es infolge der Komplexität interagierender Faktoren schwierig, anhand von in-vitro-Experimenten oder klinischen Untersuchungen die Wirkung einer niedrig dosierten HC-Therapie auf Immunparameter im septischen Schock vorausszusagen. Im ersten Teil der Arbeit wurden GC-Effekte auf die Synthese und Sekretion verschiedener Immunparameter dargestellt (s. I.10). Hier sollen die untersuchten Immunparameter im Kontext der Pathophysiologie der Sepsis dargestellt und die in-vivo-Effekte von niedrig dosiertem HC aufgezeigt werden.

Insgesamt führte die Therapie mit HC zu einer Suppression der inflammatorischen Reaktion, u.a. ersichtlich an der signifikanten Reduktion der Körpertemperatur (Abb. 30), Abnahme der Plasmakonzentrationen von IL-6 (Abb. 31), IL-8 (Abb. 32), löslichem E-Selektin (Abb. 36) und der verminderten Expression der granulozytären und monozytären Adhäsionsmoleküle CD11b und CD64 (Abb. 33-35).

Interleukin 6 wird allgemein als proinflammatorisches Zytokin dargestellt, dessen Synthese und Sekretion durch verschiedene Stimuli wie z.B. Bakterien, Viren, Pilze und proinflammatorische Zytokine vor allem in Monozyten und Makrophagen, aber auch vielen anderen Zellen (z.B. Endothelzellen, T- und B-Zellen, Fibroblasten) induziert wird. Zu den Hauptaktivatoren der IL-6-Synthese in der Sepsis zählen Endotoxin, IL-1, TNF- $\alpha$  und IFN- $\gamma$  [432]. IL-6 ist wesentlich an der Gerinnungsaktivierung im Rahmen inflammatorischer Prozesse beteiligt. IL-6 erhöht die Expression von ,tissue

factor' auf Monozyten und Endothelzellen, steigert die Synthese von Fibrinogen, Faktor VIII und von Willebrand Faktor und stimuliert die Thrombopoese. Außerdem wird die Synthese antikoagulatorischer Faktoren wie Antithrombin III oder Protein S gehemmt [433]. Thrombin induziert in Endothelzellkulturen die Produktion von IL-6 und IL-8 [434]. In vivo führt die Injektion von IL-6 zur Gerinnungsaktivierung, ohne das fibrinolytische System zu beeinflussen [435]. In einem Schimpansen-Modell konnte die Endotoxin-induzierte Gerinnungsaktivierung durch IL-6-Antikörper signifikant gehemmt werden [436]. Zahlreiche experimentelle und klinische Studien konnten zeigen, dass die Höhe der IL-6-Plasmaspiegel mit der Schwere der Sepsis, der Entwicklung eines septischen Schocks und der Letalitätsrate korrelierte und dass insbesondere in der Frühphase der Sepsis diesem Marker eine prognostische Bedeutung zukommt [45,432,437-440]. Einige Studien fanden, dass Patienten mit einem IL-6-Wert größer als 1000 pg/ml eine höhere Wahrscheinlichkeit hatten zu versterben und dass dieser Schwellenwert einen höheren prädiktiven Wert für das Outcome hatte als klinische Parameter [432]. Bei Patienten mit SIRS wurde das Verhältnis zwischen IL-6 und IL-10 als prädiktiver Marker für das Outcome untersucht. Verstorbene hatten im Verlauf einen höheren IL-6/10-Quotienten gehabt als Überlebende, wobei IL-6 kontinuierlich anstieg und IL-10 abfiel [441].

Inwieweit IL-6 als proinflammatorisches Zytokin direkt an der Entwicklung von Organschäden oder Schock beteiligt ist, ist unklar. Zum Beispiel konnte durch die Infusion von IL-6 bei gesunden Versuchspersonen nur eine geringe Symptomatik wie Schüttelfrost und Fieber induziert werden; im Tierexperiment waren auch nach hoher IL-6-Exposition keine hämodynamischen Veränderungen zu beobachten [437]. Verschiedene Untersucher konnten dagegen zeigen, dass IL-6 die Sekretion von IL-1 und TNF- $\alpha$  in mononuklearen Zellen hemmt [442], die Synthese von TNFR:I und IL-1ra in vitro und in vivo induziert [443], die Proliferation von TH-2-Zellen und Synthese von IL-4 fördert [444] und dass in einem Lungenmodell die Applikation von IL-6 die inflammatorische Reaktion nach intratrachealer Endotoxin-Gabe supprimiert [445]. Auch für die durch IL-6 induzierten hepatischen Akut-Phase-Proteine wie CRP, Amyloid-A,  $\alpha_1$ -Glykoprotein,  $\alpha_1$ -Antitrypsin, Fibrinogen und  $\alpha_2$ -Makroglobulin wurden vorwiegend antiinflam-

matorische Eigenschaften beschrieben [446]. Insgesamt weisen viele in vitro und in vivo Untersuchungen darauf hin, dass IL-6 ausgeprägte antiinflammatorische Eigenschaften hat und dass der bei Stressreaktionen, schweren Infektionen, Sepsis und Schock zu beobachtende Anstieg der antiinflammatorischen Gegenregulation widerspiegelt. In diesem Sinne könnte die Rolle von IL-6 im Gerinnungsprozess auch als antiinflammatorische Reaktion interpretiert werden, die lokal einer Ausbreitung der Inflammation primär entgegenwirkt und systemisch zur disseminierten Gerinnungsaktivierung beiträgt. Dies steht nicht im Widerspruch zu der Beobachtung, dass die Höhe der IL-6-Plasmaspiegel mit der Schwere der Sepsis und einer ungünstigen Prognose korreliert; hohe IL-6-Spiegel können auch als Zeichen einer ausgeprägten antiinflammatorischen Reaktion und als Zeichen einer ungünstigen Prognose interpretiert werden [1,53].

In vitro hemmen GC die Sekretion von IL-6 in LPS-stimulierten dendritischen Zellen [447] und PHA- oder LPS-stimulierten Vollblut-Zellkulturen [308]. In vivo führt die Gabe von hoch dosierten GC [448,449] ebenso wie bereits die einmalige Gabe von 1,5 mg Dexamethason zur signifikanten Reduktion von IL-6 im Plasma [331]. In einem Endotoxin-Ratten-Modell wurden die Effekte von Prednisolon und Heparin auf die Entwicklung einer DIC untersucht [450]. Prednisolon und Heparin führten beide zur signifikanten Reduktion der DIC, wobei die Kombination beider Substanzen effektiver war als die jeweils alleinige Gabe und ein Thrombozytenabfall nur durch Prednisolon reduziert werden konnte. Prednisolon, nicht jedoch Heparin, führte zu einer signifikanten Reduktion von IL-6, IL-1 und  $\text{TNF-}\alpha$ , wobei die Reduktion der Zytokine mit dem Abfall von Thrombin-Antithrombin-Komplexen signifikant korrelierte. Die Überlebensrate war mit Prednisolon höher als mit Heparin, und Organdysfunktionen traten unter Prednisolon seltener auf. Die Autoren folgerten, dass der protektive Effekt von Prednisolon auf die Gerinnungsaktivierung auf die Suppression inflammatorischer Zytokine zurückzuführen war.

Die Therapie mit niedrig dosiertem HC führte zu einer signifikanten Reduktion von IL-6, dieser Effekt war bereits 24 Stunden nach Verumgabe signifikant. Dass hierbei in den ersten 3 Tagen auch eine signifikante Reduktion der IL-6-Spiegel in der Placebogruppe zu beobachten war, stimmt

mit den beschriebenen Verläufen von IL-6 bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischen Schock überein, wobei im Krankheitsverlauf nach einem anfänglichen Maximalwert häufig eine kontinuierliche Abnahme zu verzeichnen war [437]. Der plötzliche Entzug von HC führte bei allen Patienten zu einem erneuten Anstieg von IL-6 auf das Niveau des in der Kontrollgruppe am Tag 3 abgesunkenen Plasmaspiegels, jedoch nicht zu einem überproportionalen Wiederanstieg. Die Wirkung von HC auf die Synthese bzw. Sekretion von IL-6 ist somit auf die Dauer der Applikation begrenzt und innerhalb von 24 Stunden vollkommen reversibel.

Ein vergleichbarer Effekt wurde für Interleukin 8 beobachtet. Auch hier führte die HC-Therapie zu einer signifikanten Reduktion der Plasmaspiegel und zu einem Wiederanstieg nach Therapiebeendigung (Abb. 32). IL-8 gehört zur Familie der Chemokine und wird u.a. von aktivierten Makrophagen und Endothelzellen produziert. IL-8 hat chemotaktische Eigenschaften, zählt zu den stärksten Granulozytenaktivatoren und induziert die Expression endothelialer Adhäsionsmoleküle und die Interaktion zwischen Granulozyten und Endothelzellen. Die gesteigerte Produktion von IL-8 durch Alveolar-makrophagen ist an der pulmonalen Leukozytensequestration bei akuten Lungenschäden und ARDS beteiligt [451,452]. IL-8 hemmt die Apoptose von Granulozyten und unterhält dadurch inflammatorische Prozesse. In Sepsis-Modellen konnte gezeigt werden, dass eine Endotoxinämie oder Injektion von proinflammatorischen Zytokinen zu einem dem Insult proportionalen Anstieg von IL-8 und der Aktivierung von Granulozyten führte [453]. IL-8 ist auch an der Aktivierung von Granulozyten in Rahmen der Gerinnungsaktivierung beteiligt und fungiert somit als Bindeglied zwischen Hämostase und zellulärer Immunreaktion. Die Effekte werden auf eine Thrombin-induzierte Aktivierung von Monozyten und Synthese von IL-8 zurückgeführt [454]. Bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock waren erhöhte IL-8 Plasmaspiegel prädiktiv für das Auftreten von Organversagen und ungünstiger Prognose [455,456] [457]. In einer Studie hatten Patienten mit erhöhtem IL-8 mehr Gerinnungsstörungen, Nierenversagen, ZNS-Dysfunktionen und eine signifikant höhere Letalitätsrate als Patienten mit niedrigem IL-8 [457]. Eine andere Studie zeigte, dass die Induktion der IL-8-Synthese, nicht jedoch die von IL-6, von dem auslösenden Insult abhängt.

Patienten mit einem Multiorganversagen aus nicht-infektiöser Ursache hatten niedrige IL-8-Plasmaspiegel, im Gegensatz hierzu wurden die höchsten Werte bei Patienten gemessen, die an einem Multiorganversagen infolge einer Sepsis verstarben [455].

Die Abnahme der IL-8-Plasmaspiegel unter der niedrig dosierten Therapie mit HC ist als Suppression der inflammatorischen Reaktion zu interpretieren. Der Effekt war bereits nach 24 Stunden signifikant und nach Beendigung der Therapie vollkommen reversibel. Andere Untersucher konnten bei einem kleineren Patientenkollektiv im septischen Schock, das über einen Zeitraum von 5 Tagen mit HC oder Placebo behandelt wurde, bei allen Patienten eine kontinuierliche Abnahme von IL-8 nachweisen. Jedoch fanden sich hier keine signifikanten Unterschied zwischen der Verum- und Placebogruppe [458].

Die Therapie mit HC führte zu einer signifikanten Reduktion der Konzentration löslicher E-Selektine im Plasma, einem Marker der endothelialen Aktivierung. E-Selektin („endothelial leukocyte adhesion molecule 1“, ELAM-1) wird von Endothelzellen nach Stimulation und nicht konstitutiv exprimiert [41]. Während P-Selektine, in Weibel-Palade-Vesikeln gespeichert, bereits Minuten nach Aktivierung exprimiert werden können, werden E-Selektine erst nach stärkerer endothelialer Stimulation im Rahmen inflammatorischer Prozesse exprimiert und unterstützen das „rolling“ von Granulozyten am Endothel. Proinflammatorische Mediatoren wie Endotoxin, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  oder IL-1 können mit einer Latenzzeit von 4 bis 6 Stunden die Synthese von E-Selektinen in vitro und in vivo induzieren [459-462]. Bei Gesunden führte die intravenöse Gabe von Endotoxin nach 4 Stunden zu einem dosisabhängigen Anstieg zirkulierender E-Selektine, die über 24 Stunden nachweisbar blieben [463]. Verschiedene Studien zeigten, dass lösliche E-Selektine bei Patienten mit Sepsis stärker erhöht waren als bei Patienten mit Trauma und dass die Höhe der Plasmaspiegel mit der Schwere der Sepsis, Auftreten von Organdysfunktionen, Schock und einer ungünstigen Prognose korrelierten [41,464-467].

GC supprimieren die Zytokin-induzierte Expression von E-Selektinen auf Endothelzellen in vitro [468-472] und reduzieren die Konzentration von sE-Selektinen in vivo [473,474].

Die signifikante Reduktion zirkulierender E-Selektine durch niedrig dosiertes HC kann somit als Hemmung der endothelialen Aktivierung interpretiert werden. Die Suppression der Endothelaktivierung könnte für die Entwicklung von Organdysfunktionen von zentraler Relevanz sein. Auch hier zeigte sich eine vollständige Reversibilität der hemmenden Eigenschaften von HC.

Hinweise auf den Aktivierungszustand von Granulozyten bzw. Monozyten ergeben sich aus der Expression von CD11b und CD64 (Abb. 33-35). CD11b/CD18 (Complement Rezeptor 3) [456,475-478] und CD64 (Fc $\gamma$ -Rezeptor I) [475,479-482] gelten als Marker der Zellaktivierung, deren Expression mit dem Schweregrad inflammatorischer Reaktionen und dem Auftreten von Organkomplikationen bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock korreliert. CD11b/CD18 vermittelt als  $\beta_2$ -Integrin die feste Adhäsion („sticking“) von Leukozyten durch die Bindung an ICAM-1 aktivierter Endothelzellen und ist damit an der Regulation der Migration von Leukozyten beteiligt. Die duale Funktion von CD11b/18 als Mediator inflammatorischer Prozesse wird aus Experimenten mit monoklonalen Antikörpern gegen CD11b bzw. CD18 ersichtlich. Einige Arbeiten zeigten, dass anti-CD11b/18 bei einer Endotoxin- oder TNF- $\alpha$ -induzierten systemischen Inflammation die pulmonale und hepatische Sequestration von Granulozyten hemmen konnte [483]; bei lokalisierten Infektionen führte die Blockade der Leukozyten-Migration jedoch zur weiteren Ausbreitung der Entzündung [484,485]. Auch in einem Peritonitis-Schock-Modell hatte die Gabe von anti-CD18 eine Verstärkung der Endotoxinämie und eine Aggravation des Schockzustands zur Folge [486]. In einem CLP-Peritonitis-Modell konnte zwar durch anti-CD11b/18 die frühe peritoneale Migration von Granulozyten signifikant gehemmt werden, dieser Effekt wurde jedoch von einer Zunahme der Bakteriämie und einer vermehrten Sequestration von Leukozyten in der Lunge und Leber mit folgender Organschädigung begleitet [42]. Diese Untersuchungen verdeutlichen, dass für eine effiziente Infektabwehr die Migration von Leukozyten essentiell ist, andererseits aber eine verstärkte Leukozytenaktivierung die Entwicklung von Organdysfunktionen begünstigt.

GC hemmen die Expression von CD11b auf neutrophilen und eosinophilen Granulozyten in vivo [487,488] und in vitro [489]. CD64 wird konstitutiv auf

Monozyten, auf Granulozyten erst nach Aktivierung durch IFN- $\gamma$  oder G-CSF exprimiert [482]. In vitro hemmt Dexamethason die IFN- $\gamma$ -induzierte Expression von CD64 auf Granulozyten [490].

Bei unserem Patientenkollektiv wurde durch niedrig dosiertes HC die Expression von CD11b auf Granulozyten und Monozyten und von CD64 auf Granulozyten supprimiert. Die Effekte waren nach Beendigung der Therapie innerhalb von einem Tag vollständig reversibel. Die verminderte Expression von CD11b/18 könnte sich günstig auf eine Granulozyten-induzierte Endothelschädigung auswirken. Wie oben ausgeführt, ist eine vollständige Blockade von CD11b/18 durch monoklonale Antikörper von Nachteil. Dies ist jedoch durch HC nicht zu erwarten. Wahrscheinlicher ist, dass im Kontext der antiinflammatorischen Wirkung HC endothelprotektiv wirkt und einer Aktivierung von Leukozyten und Endothelzellen entgegenwirkt. Gegen eine GC-induzierte Hemmung unspezifischer Abwehrmechanismen sprechen auch in vitro Untersuchungen der Phagozytosekapazität (Abb. 45) und des 'respiratory burst' (Abb. 46). Weder die Fähigkeit von Granulozyten und Monozyten Gram-negative Bakterien zu phagozytieren, noch die Fähigkeit, auf Stimulation Sauerstoffradikale zu produzieren, wurde durch niedrig dosiertes HC gehemmt. Unter HC nahm die Phagozytoseleistung von Monozyten sogar geringfügig zu. Diese Beobachtung stimmt mit in vitro Untersuchungen überein, die zeigten, dass GC die Antigenaufnahme antigen-präsentierender Zellen nicht hemmen [447] und stimulatorisch wirken können [491].

Meduri untersuchte die Wirkung von Methylprednisolon auf das intrazelluläre 'killing' phagozytierter Gram-positiver und -negativer Bakterien in LPS-stimulierten Monozyten [492]. Eine geringe LPS-Stimulation unterstützte das 'killing' von Bakterien, höhere LPS-Konzentrationen hatten gegenteilige Effekte und führten dosisabhängig zu verstärktem Bakterienwachstum. GC förderten das intrazelluläre 'killing' der Bakterien und hemmten dosisabhängig das LPS-induzierte Bakterienwachstum. Heller untersuchte die Wirkung von niedrig dosiertem HC auf die Infektabwehr in einem Sepsis-Tiermodell [422]. Bei Kaninchen wurden nach intravenöser Applikation von E.Coli die bakterielle Clearance im Blut und die Organbesiedlung mit E.Coli

quantifiziert. HC führte in der Kontrollgruppe zu einer verzögerten bakteriellen Clearance im Blut, während einer Endotoxinämie (zusätzliche LPS-Injektion) schützte HC jedoch vor Organbesiedlungen mit E.Coli. HC hatte keine Effekte auf die in vitro Phagozytose, führte jedoch zu einer Reduktion des 'respiratory bursts'.

Daten über die Wirkung von GC auf die Produktion von Sauerstoffradikalen sind uneinheitlich. Einige Untersuchungen zeigten, dass HC den 'respiratory burst' in vitro in humanen Granulozyten [493] und Ratten-Peritoneal-Makrophagen dosisabhängig hemmt [494]. Andere Untersucher konnten in therapeutisch relevanten Dosierungen mit verschiedenen GC-Präparationen und unter Verwendung unterschiedlicher Nachweismethoden keinen hemmenden Effekt von GC auf den 'respiratory burst' von Granulozyten nachweisen; nur bei sehr hohen Dosierungen wirkten GC inhibitorisch [495]. In Ratten hatte die Gabe von niedrig dosiertem Prednisolon keinen Effekt auf den 'respiratory burst' von Granulozyten in vivo [496]. In einem Ratten-ARDS-Modell führte die Applikation von 2 mg Dexamethason zu einer geringen Reduktion des 'respiratory burst' in alveolären Granulozyten [497]. Bei Patienten, die vor einem kardiopulmonalen Bypass 30 mg/kg Methylprednisolon erhielten, wurde die Fähigkeit von Granulozyten, Sauerstoffradikale zu produzieren, durch GC nicht gehemmt [498].

Weitere Hinweise für eine das unspezifische Abwehrsystem nicht hemmende sondern eher unterstützende Funktion von niedrig dosierten GC ergeben sich aus genetischen Analysen mittels Microarray-DNA, quantitativer PCR (TaqMan-PCR) und Durchflusszytometrie mononukleärer Zellen gesunder Spender. Niedrige Dosierungen von Dexamethason ( $10^{-11}$ - $10^{-7}$  M) führten zur verstärkten Expression und Transkription von Genen, die das angeborene Immunsystem regulierten (z.B. TLR 4) und zur Suppression von Genen der adaptativen Immunantwort (z.B. Antigenpräsentation) [499].

Die monozytäre HLA-DR-Expression und Antigenpräsentation nimmt eine zentrale Stellung in der Regulation der adaptativen Immunantwort ein [500,501]. Die Expression von HLA-DR auf Monozyten wird von verschiedenen Zytokinen beeinflusst, z.B. stimulieren IL-12, IFN- $\gamma$  und GM-CSF die Expression, während IL-10, PGE<sub>2</sub> und TGF- $\beta$  inhibitorisch wirken. Ein



Ungleichgewicht zwischen proinflammatorischer und antiinflammatorischer Immunreaktion mit einer verminderten Synthese stimulatorischer Zytokine (IFN- $\gamma$ , IL-12, GM-CSF) und ein Überwiegen antiinflammatorischer Zytokine (IL-10) hat eine Abnahme der Rezeptorexpression mit verminderter Immunkompetenz bis hin zur ‚Immunparalyse‘ (< 30 % HLA-DR-positive Monozyten) zur Folge [501]. Mehrere klinische Studien konnten zeigen, dass eine verminderte Expression von HLA-DR auf peripheren Monozyten nach schwerem Trauma, Verbrennungen und (neuro)-chirurgischen Eingriffen mit einer erhöhten Inzidenz von postoperativen Infektionen und Sepsis und einem schlechteren Outcome einherging [502-507]. Eine erniedrigte HLA-DR-Expression (< 60 %) bei Patienten mit Pankreatitis war ein prädisponierender Faktor für die Entwicklung einer Sepsis [507]. Patienten mit einer schweren Sepsis oder septischem Schock und stark supprimierter HLA-DR-Expression hatten eine erhöhte Letalitätsrate [508-510], insbesondere bei prolongierter (> 5 Tage) Immunparalyse [501,511]. Einige Studien konnten zeigen, dass bei einer Immunparalyse die Therapie mit INF- $\gamma$  oder GM-CSF zu einem Anstieg der HLA-DR-Expression in vivo führte und die Stimulierbarkeit ex-vivo von Monozyten sowie der klinische Verlauf verbessert wurde [512-514]. Einige Untersucher fanden keinen Zusammenhang zwischen der HLA-DR-Expression und der Inzidenz einer post-operativen Sepsis [515] oder dem Outcome von Patienten mit schwerer Sepsis oder septischen Schock [475,516]. Als Gründe für die teilweise widersprüchlichen Ergebnisse wurden methodische Unterschiede in der Quantifizierung der HLA-DR-Expression und die kürzere Beobachtungsperiode (1 bis 3 Tage) diskutiert [517].

Eine der wesentlichen immunsuppressiven Wirkungen von GC basiert auf der Hemmung der adaptativen Immunreaktion. GC beeinflussen die HLA-DR-Expression in Abhängigkeit von der Konzentration und immunologischen Kofaktoren unterschiedlich (s. I.10). In Genexpressionsanalysen führten niedrige Konzentrationen von GC ( $10^{-11}$  M) zu einem Anstieg der HLA-DR-Expression, höhere Konzentrationen hatten dagegen eine dosisabhängige suppressive Wirkung [499].

In unserem Patientenkollektiv war die HLA-DR-Expression im Vergleich zu gesunden Kontrollen deutlich erniedrigt (Abb. 43,44). Unter der Therapie mit niedrig dosiertem HC nahm der prozentuale Anteil HLA-DR-positiver Monozyten nicht weiter ab. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass die prozentuale Bestimmung der HLA-DR-Expression weniger sensitiv ist, geringe Unterschiede der Fluoreszenzintensität zu erfassen, da positive Zellen unterschiedliche Fluoreszenzintensitäten aufweisen können und trotzdem ‚positiv‘ bleiben. Die Analyse der mittleren Fluoreszenzintensität ergab eine geringe, jedoch signifikante Reduktion der HLA-DR-Expression durch niedrig dosiertes HC (Abb. 44). Der signifikante Unterschied zwischen Verum und Placebo erklärte sich jedoch mehr durch eine starke Zunahme der HLA-DR-Expression nach Beendigung der Therapie (Rebound-Effekt) als durch die Suppression während der HC-Therapie. Die insgesamt nur geringe Inhibition der HLA-DR-Expression könnte folgende Ursachen haben: a) die Konzentration von HC war zu gering, um eine stärkere Suppression zu induzieren, b) die HLA-DR-Expression war bereits so stark erniedrigt, dass HC keinen weiteren Effekt hatte, c) die immunmodulatorischen Effekte von HC im septischen Schock haben einer stärkeren HLA-DR-Expression entgegengewirkt. Auf den letzten Punkt soll im Folgenden weiter eingegangen werden.

Interleukin 10 (Abb. 39) wird in vitro und in vivo von LPS- oder IFN- $\gamma$ -stimulierten Monozyten mit einer Latenzzeit von Stunden nach der Stimulation sezerniert und wirkt im Sinne eines autoregulatorischen Feedback-Mechanismus einer weiteren Monozytenaktivierung und Synthese von IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , GM-CSF entgegen [518,519]. In Tiermodellen schützt IL-10 vor einer letalen Endotoxinämie [520-522]. IL-10 supprimiert über die Reduktion der HLA-DR-Expression die antigen-spezifische T-Zellproliferation [523], hemmt die Phagozytosekapazität von Makrophagen [524], die Zytokinsynthese in Granulozyten [525] und supprimiert die Synthese von IFN- $\gamma$  durch TH-1- und NK-Zellen durch Hemmung der Synthese von IL-12 [318,526]. In vivo hemmt IL-10 die Infektabwehr gegenüber pulmonalen Infektionen [527,528]. Bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock korrelierten erhöhte IL-10-Plasmaspiegel mit dem Schweregrad der Erkrankung und ungünstiger Prognose [48,56]. Die Wirkung von GC auf die

IL-10-Synthese ist von unterschiedlichen Kofaktoren abhängig (s 1.10). GC induzieren die IL-10 Synthese u.a. durch Proliferation der TH-2-Zellen [318,447].

Eine Studie fand keine signifikante Veränderung der IL-10-Plasmaspiegel unter der Therapie mit niedrig dosiertem HC im septischen Schock [458]. Bei unserem Patientenkollektiv führte die Therapie mit HC zu einer signifikanten Reduktion der IL-10 Plasmaspiegel und zu einem Wiederanstieg von IL-10 nach Beendigung der Therapie. Die unterschiedlichen Ergebnisse sind evtl. darauf zurückzuführen, dass ein Cross-over-Studiendesign geringe intra-individuelle Effekte sensitiver erfassen kann. Die Reduktion von IL-10 kann auf eine direkte Synthesehemmung durch HC zurückzuführen oder indirekt durch Verminderung der Monozytenstimulation durch proinflammatorische Zytokine und Abnahme der autoregulatorischen Synthese von IL-10 bedingt sein. Auch eine verminderte Synthese von IL-10 durch Hemmung der TH-2-Proliferation ist in Betracht zu ziehen. IL-12 (Abb. 38) und IFN- $\gamma$  (Abb. 37) sind maßgeblich an der Regulation der T-Zell-Proliferation beteiligt. Die Synthese beider Zytokine wurde durch HC nicht supprimiert, sondern stimuliert.

Interleukin 12 ist ein proinflammatorisches, vorwiegend von antigen-präsentierenden Zellen produziertes Zytokin, welches wesentlich an der TH-1-Proliferation, der Produktion von IFN- $\gamma$  und der Differenzierung von zytotoxischen und NK-Zellen beteiligt ist [529,530]. IL-12 nimmt im Rahmen der Infektabwehr eine zentrale Stellung ein. Experimentell führte die Gabe von IL-12 nach einer Verbrennung und CLP-induzierter Sepsis zu einer deutlichen Verbesserung der Infektabwehr und der Überlebensrate [531]. Es konnte gezeigt werden, dass in LPS-stimuliertem Vollblut die IFN- $\gamma$ -induzierte Synthese von IL-12 bei kritisch kranken Patienten häufig erniedrigt ist [532]. Patienten mit erniedrigten IL-12-Plasmaspiegeln hatten ein höheres Risiko, eine postoperative Sepsis zu entwickeln [533].

In vitro hemmen GC die Synthese von IL-12p70 in LPS-stimuliertem Vollblut [534], dendritischen Zellen [447] und Monozyten [535] und supprimieren die Synthese von IFN- $\gamma$  durch Hemmung der Synthese von IL-12 und Proliferation von TH-2-Zellen [308,318,332,333].

Die bei unserem Patientenkollektiv beobachtete Zunahme der Plasmakonzentrationen von IL-12 und IFN- $\gamma$  sprechen gegen eine stärkere immunsuppressive Wirkung von niedrig dosiertem HC im septischen Schock und könnten neben der Reduktion von IL-10 zu der geringen Abnahme der HLA-DR-Expression beigetragen haben. Zudem könnte die nicht supprimierte IFN- $\gamma$ -Synthese ein Hinweis darauf sein, dass ein Shift von TH-1- zu TH-2-Zellen durch HC nicht induziert wurde (s. 1.10) [332] [308,329,333]. Diese Hypothese wird durch die unveränderten IL-4-Plasmaspiegel (Abb. 42) unterstützt; bei einer TH-2-Proliferation wäre ein Anstieg der Konzentration zu erwarten gewesen. Eine erhöhte IL-4-Synthese ist Zeichen einer antiinflammatorischen und immunsuppressiven Reaktion. Patienten mit Verbrennungen, die eine Infektion bekamen, hatten einen erhöhten IL-4/IFN- $\gamma$ -Quotienten, als zusätzliche Quelle der erhöhten IL-4-Synthese wurden CD8-positive Zellen identifiziert [536].

Bei Mäusen induzierten niedrig dosierte GC die Synthese von IL-4 in vitro und in vivo [323]. Bei Patienten mit rheumatoider Arthritis nahm unter der Therapie mit GC der IL-4/IFN- $\gamma$  Quotient zu [328]. Andere Untersuchungen zeigten, dass in humanen Lymphozyten die IL-4-Synthese durch niedrig dosiertes HC gehemmt wird [311,312]. Wir konnten bei einigen Patienten unter der Therapie mit niedrig dosiertem HC im septischen Schock in Concanavalin-A-stimulierten Lymphozyten eine Abnahme der Synthese von IL-10 und IL-4 beobachten. Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um die Effekte von HC auf die Proliferation von T-Zellen im septischen Schock zu verifizieren.

Ein weiterer Hinweis für die Hemmung der antiinflammatorischen Reaktion durch HC ergibt sich aus der signifikanten Reduktion der Plasmakonzentration der löslichen TNF-Rezeptoren sTNF-R:I (p55) und sTNF-R:II (p75) (Abb. 40,41). sTNF-Rezeptoren haben eine duale Funktion in der Regulation der TNF-Wirkung; im Überschuss wird die Wirkung von TNF- $\alpha$  inhibiert, niedrige Konzentrationen fördern die Effekte von TNF- $\alpha$  [537]. Einige Daten weisen auf eine intrinsische proinflammatorische und zytotoxische Wirkung von sTNF-R:II hin [538]. Erhöhte Plasmaspiegel von sTNF-R:I/II bei Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock [539-

541], nach extrakorporaler Zirkulation [542,543] und Trauma [544,545] korrelierten mit der Schwere der Erkrankung und dem Auftreten von Organkomplikationen, Infektionen und ungünstiger Prognose. Dass erhöhte Plasmaspiegel von sTNF-Rezeptoren problematisch sein können, zeigten auch Studien mit rekombinanten TNF-Fc-Fusionsproteinen. In einer Multicenterstudie mit 1.342 Patienten mit septischen Schock führte die Therapie mit einem TNFR-Fc-Fusionsprotein zu keiner Senkung der Letalitätsrate [546]. Eine Substudie zeigte, dass durch eine kontinuierliche Ablösung vom Rezeptor die TNF- $\alpha$ -Plasmakonzentration im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht blieb und evtl. eine Inflammation unterhalten hatte [547]. In einer Studie bei Patienten im septischen Schock führte die Therapie mit einem TNFR-Fc-Fusionsprotein zur Steigerung der Letalitätsrate [26].

Fasst man die komplexen Wirkungen von niedrig dosiertem HC im septischen Schock zusammen, ergibt sich folgendes Bild: HC wirkt antiinflammatorisch und immunmodulatorisch. Eine differenzierte Wirkung von niedrig dosiertem HC im septischen Schock und eine Suppression inflammatorischer Parameter (Phospholipase A<sub>2</sub>, Granulozyten-Elastase, C-reaktives Protein) wurde auch von anderen Untersuchern beschrieben [360,458]. Hervorzuheben ist, dass eine verstärkte Immunsuppression unter der verwendeten Dosierung von HC bei Patienten im septischen Schock nicht beobachtet werden konnte. Im Gegenteil: Einige Ergebnisse wie die Zunahme der Phagozytoseaktivität und der Anstieg von IL-12 und IFN- $\gamma$  lassen vermuten, dass HC im septischen Schock differenziert wirkt und auch stimulatorische Eigenschaften aufweisen kann. Unsere Ergebnisse bestätigen die Hypothese der immununterstützenden Effekte von GC (s 1.5) [92,339,499]. Eine verminderte Infektabwehr zählt zu den Kardinalsymptomen des M. Addison. Die lebenserhaltende Wirkung von GC ist nicht zuletzt auf die Wiederherstellung der immunologischen Homöostase zurückzuführen. Die seit Jahren diskutierte These der immun-potenzierenden Funktion von Corticosteroiden in der Stressreaktion erfährt durch die dargestellten Untersuchungen weitere Unterstützung.

Die immunmodulatorische Wirkung von niedrig dosiertem HC stellt ein therapeutisches Potential dar, das über die bekannten hämodynamischen

Effekte dieses Therapiekonzepts hinausgeht. Im Gegensatz zu den erfolglosen Ansätzen, einzelne Mediatoren im komplexen Entzündungsgeschehen zu hemmen, könnten durch eine HC-Therapie mögliche immunologische Imbalancen auf lokaler und systemischer Ebene durch die komplexen Effekte vermieden werden. Diese Annahme wird durch die Ergebnisse der Studie mit rekombinantem aktiviertem Protein C (APC) unterstützt, die eine signifikante Reduktion der Letalitätsrate bei Patienten mit schwerer Sepsis aufwies [548]. APC hemmt die Gerinnung, fördert die Fibrinolyse und weist multiple immunologische Effekte in vitro auf: Hemmung der Expression von ‚tissue factor‘ und E-Selektin, der Sekretion von IL-6 und TNF- $\alpha$ , der Adhäsion von Granulozyten am Endothel und der Apoptose. Die Effekte wurden u.a. auf eine Suppression der NF- $\kappa$ B-Wirkung zurückgeführt [549,550]. APC und HC modulieren somit das Immunsystem über zentrale Komponenten der inflammatorischen Reaktion. Die Studien mit APC und HC sind bislang die einzigen, in denen eine signifikante Reduktion der Letalitätsrate erzielt wurde. Die Therapie mit niedrig dosiertem HC kann zudem wesentlich zur Aufrechterhaltung der neuro-endokrinen Homöostase beitragen. Überlebende eines septischen Schocks, die mit HC behandelt wurden, hatten eine signifikant niedrigere Inzidenz von post-traumatischen Stressreaktionen [551].

Der Interpretation unserer Ergebnisse sind jedoch auch einige Grenzen gesetzt. Die beschriebenen hämodynamischen und immunologischen Effekte sind nur für den Beobachtungszeitraum von 3 Tagen repräsentativ, entsprechende Effekte einer längeren Therapie mit HC im septischen Schock sind bislang nicht untersucht worden. Von besonderem Interesse wären Erkenntnisse über die Auswirkungen einer vorbestehenden rNNRI auf die immunologischen Effekte von HC. Auch lassen die Untersuchungen infolge des Cross-over-Designs keine Rückschlüsse hinsichtlich des Outcomes zu. Obwohl in der vorliegenden Studie durch HC eine Immunsuppression oder Immunparalyse nicht induziert wurde, sind entsprechende Effekte bei einer prolongierten Therapie oder bei Patienten mit ausgeprägter Immunsuppression nicht auszuschließen. Eine Limitierung der Therapie nach hämodynamischer Stabilisierung erscheint daher ratsam. Zur Vermeidung

immunologischer und hämodynamischer Rebound-Phänomene ist ein Ausschleichen der Therapie über mehrere Tage vorzuziehen.

Die multinationale, von der Europäischen Union geförderte, randomisierte, Placebo-kontrollierte CORTICUS-Studie zur Erfassung der Sicherheit und Wirksamkeit von niedrig dosiertem HC im septischen Schock kann dazu beitragen, noch ausstehende Fragen zu klären.

Eine immunologische, von der Deutschen Forschungsgemeinschaft unterstützte Substudie wird in 13 Berliner Intensivstationen mit dem Ziel durchgeführt, Immuneffekte von HC im septischen Schock in Abhängigkeit von der NNR-Funktion zu erfassen. Weiterhin sollen u.a. Effekte von HC auf die TH-1/TH-2-Proliferation, Antigenpräsentation, Monozytenfunktion, Apoptose und Transkription verschiedener Immunparameter untersucht werden.

### III. Zusammenfassung

Die immunologischen und kreislaufstabilisierenden Effekte von Corticosteroiden bilden seit Jahrzehnten die Grundlage für den Einsatz bei schweren Infektionen und Schockzuständen. Ausgehend von der Beobachtung, dass Patienten mit Morbus Addison zu Infektionen und Hypotension neigten und die Substitution von Cortison lebensrettend war, vermutete man auch bei septischen Patienten eine Nebennierenrindeninsuffizienz (NNRI). Deshalb wurden Corticosteroide nicht selten in niedriger Dosierung zur Steigerung der Infektabwehr und zur Kreislaufstabilisierung eingesetzt. Mit der Entdeckung der antiinflammatorischen Wirkung von Glucocorticoiden (GC), dem Einsatz von Katecholaminen zur Blutdrucksteigerung und dem fehlenden morphologischen und laborchemischen Korrelat einer absoluten NNRI im septischen Schock rückte die Suppression der Inflammation durch GC zunehmend in den Vordergrund. Als Folge wurde die Dosierung von GC erhöht und die Therapie zur Reduktion von Nebenwirkungen zeitlich auf 1 bis 2 Tage begrenzt. Klinische Studien in der 80er Jahren mit bis zu 42 g Hydrocortison-(HC)-Äquivalenten pro Tag bei schwerer Sepsis und septischem Schock führten jedoch zu einem Anstieg von Letalitätsrate und Nebenwirkungen. GC zur Therapie der Sepsis galten nunmehr als obsolet.

Eine Renaissance erfuhren GC Anfang der 90er Jahre in Form einer niedrig dosierten HC-Therapie (200-300 mg/Tag) – unter der Prämisse einer relativen Nebennierenrindeninsuffizienz (rNNRI) im septischen Schock. In einer Multicenterstudie konnte bei Patienten mit rNNRI die Schockphase verkürzt und die Letalitätsrate gesenkt werden. Eine Metaanalyse ergab, dass nur die Therapie mit niedrig dosierten HC über mehrere Tage, nicht jedoch die kurzzeitige Therapie mit hoch dosierten GC im septischen Schock wirksam war.

Wenig erforscht blieben die Immuneffekte von niedrig dosiertem HC. Vor dem Hintergrund der negativen Studien mit hoch dosierten GC, der bekannten Gefahr einer Immunsuppression bei Intensivpatienten und der dosisabhängigen Pharmakodynamik von GC waren insbesondere



Erkenntnisse über mögliche immunsuppressive Effekte von HC von Interesse.

Die vorliegende Arbeit fasst die Ergebnisse einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Cross-over-Studie über immunologische und hämodynamische Effekte einer Therapie mit niedrig dosiertem HC zusammen. Von 40 Patienten mit septischem Schock erhielten jeweils 20 Patienten zunächst 100 mg HC als Bolus und eine kontinuierliche Infusion von 10 mg HC/Stunde oder Placebo für 3 Tage und dann die entsprechende Medikation bis zum Tag 6. Hämodynamikmessungen und Blutentnahmen für durchflusszytometrische und ELISA-Analysen erfolgten täglich. Die Ergebnisse waren:

1. Die Applikation von HC führte zu einer signifikanten Reduktion des Noradrenalin-Verbrauchs und zur Schockreduktion. Der Kreislaufeffekt war gekennzeichnet durch einen Anstieg des peripheren Widerstands, einem Abfall des Herzzeitvolumens und der Herzfrequenz. Es konnte gezeigt werden, dass der Blutdruckanstieg teilweise auf die Hemmung der induzierbaren Stickstoffmonoxid-(NO)-Produktion (Nitrit/Nitrat) zurückzuführen war. Im Gegensatz zu unselektiven NO-Synthase-Inhibitoren, die auch die basale NO-Synthese blockieren und in klinischen Studien kardiale Ischämien und pulmonale Hypertonien induzierten, wurde durch HC der pulmonale Gefäßwiderstand nicht erhöht. Das günstigere Wirkungsprofil von niedrig dosiertem HC stellt daher eine kostengünstige und sichere Alternative zur Therapie mit unselektiven synthetischen NOS-Inhibitoren im septischen Schock dar.
2. HC hatte signifikante Effekte auf die Verteilung von Leukozytensubpopulationen. Die Monozytenzahl nahm zu, und die Zahl der neutrophilen Granulozyten blieb konstant, während die eosinophilen und basophilen Granulozyten sowie die Lymphozytenzahl abfielen. Der Lymphozytenabfall konnte auf eine Reduktion von Helfer- und Suppressorzellen zurückgeführt werden.

3. Die Therapie mit HC führte zu signifikanten Immuneffekten. Die Plasmakonzentrationen von proinflammatorische Zytokinen (IL-6, IL-8) nahmen signifikant ab. Die Granulozyten- (CD11b, CD64), Monozyten- (CD11b) und die Endothelaktivierung (sE-Selektin) wurden gehemmt. Unspezifische Immunreaktionen wurden nicht supprimiert (Phagozytoseleistung, 'respiratory burst'), bei Monozyten wurde die Phagozytosekapazität sogar geringfügig erhöht. Auch die Plasmakonzentration von antiinflammatorischen Zytokinen (IL-10) oder Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptoren nahmen ab oder blieben unverändert (IL-4). Die HLA-DR-Expression auf Monozyten (Antigenpräsentation) wurde geringfügig reduziert. Die Konzentration der proinflammatorischen Zytokine IL-12 und Interferon- $\gamma$  nahm unter der HC-Therapie zu.
4. Eine abrupte Beendigung der HC-Infusion führte zu immunologischen und hämodynamischen Rebound-Effekten. Dies konnte bei allen Parametern mit Ausnahme für Nitrit/Nitrat und IFN- $\gamma$  beobachtet werden. Eine Ausschleichen der Therapie nach hämodynamischer Stabilisierung scheint daher von Vorteil zu sein.

Zusammenfassend belegen die Ergebnisse eine immunmodulatorische Wirkung von niedrig dosiertem HC im septischem Schock, d.h. HC wirkt antiinflammatorisch, jedoch nicht immunsuppressiv. Die teilweise eher stimulatorischen Effekte könnten durchaus darauf hinweisen, dass dem Ausgleich eines relativen Cortisolmangels im septischen Schock sogar eine immununterstützende Wirkung zukommt. Hierfür sprechen auch neueste Untersuchungen, die stimulatorische Effekte von niedrig dosierten GC auf die unspezifische Infektabwehr belegen.

Weitere Untersuchungen hinsichtlich der komplexen Wirkungen von HC im septischen Schock sind erforderlich. Von Interesse sind hierbei Untersuchungen über die Immuneffekte in Abhängigkeit von der rNNRI und dem Outcome der Patienten. Weiterhin sind HC-induzierte Effekte hinsichtlich der T-Zellproliferation (TH-1/TH-2-Shift), Apoptose (Lymphozytenabfall) und Antigenpräsentation von Relevanz. Zur Beantwortung dieser und anderer Fragestellungen wird derzeit eine Folgestudie in Berlin

durchgeführt. Diese multizentrische Studie zu immunologischen Aspekten ist Teil der europäischen CORTICUS-Studie, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von niedrig dosiertem HC im septischen Schock untersucht.

#### IV. Abkürzungsverzeichnis

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon (Corticotropin)
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
CARS	Compensatory antiinflammatory response syndrome
CBG	Corticosteroid-bindendes Globulin
CI	Confidence intervall
cGMP	Zyklisches Guanosin-monophosphat
CLP	Cecal ligation and puncture
DIC	Disseminated intravascular coagulation
GC	Glucocorticoid
GM-CSF	Granulocyte/macrophage-colony-stimulating factor
HC	Hydrocortison
HF	Herzfrequenz
HLA	Human leukocyte antigen
IFN- $\gamma$	Interferon- $\gamma$
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule 1
IL	Interleukin
LPS	Lipopolysaccharid
MAP	Mean arterial pressure
MODS	Multi organ dysfunction syndrome
NO	Stickstoffmonoxid
NOS	Stickstoffmonoxid Synthase
NNR	Nebennierenrinde

OR	Odds Ratio
PG(E)	Prostaglandin (E)
PHA	Phytohämagglutinin
PVR	Pulmonary vascular resistance
RR	Relative Risk
(r)NNRI	(relative) Nebennierenrindeninsuffizienz
SIRS	Systemic inflammatory response syndrome
SVR	Systemic vascular resistance
TGF- $\beta$	Transforming growth factor $\beta$
TH	T-Helfer Lymphozyten
TLR	Toll-Like Receptor
TNF-(R)	Tumor Nekrose Faktor (Rezeptor)

## V. Anhang

**Tabelle 2: Metaanalyse: Corticosteroide im septischen Schock**

<b>Abkürzungen:</b> RD = randomisiert, PK = Placebo-kontrolliert, DB = Doppel-blind, PG = Anzahl der Parallel Gruppen, PL = Placebo, HC = Hydrocortison, MP = Methylprednisolon, DEX = Dexamethason, PRED = Prednisolon; BM = Betamethason; P = primary, S = secondary, OSF: Organ system failure, KA = Katecholamin-Abhängigkeit, MV = Mechanische Ventilation. (Studien in alphabetischer Reihenfolge des Erstautors)				
<b>Eingeschlossene Studien</b>				
Studie	Methoden	Patienten	Intervention	Outcome
Annane 2002 [348]	19 Zentren RD, PK, DB PG:2	n=300 KA, MV Septischer Schock	HC 50 mg Bolus 6 stdl. + 50 mg Fludrocortison 24 stdl. für 7 Tage oder PL, Einschluss < 8 Std. nach Schock	P: 28-Tage-Letalität in ‚non-respondern‘, S: 28-Tage-Letalität in ‚respondern‘ und Gesamtkollektiv; ICU-, KH-, und 1-J-Letalität; Schock-Revision, OSF-freie Tage, Sicherheit
Bollaert 1998 [346]	2 Zentren RD, PK, DB PG:2	n=41 KA, MV, Septischer Schock	HC 100mg 8 stdl. oder PL für 5 Tage, Weaning über 6 Tage, Einschluss > 48 Std. nach Schock	P: Schock-Revision S: 28-Tage-Letalität, Katecholaminverbrauch, Sicherheit

<b>Fortsetzung Eingeschlossene Studien</b>				
<b>Studie</b>	<b>Methoden</b>	<b>Patienten</b>	<b>Intervention</b>	<b>Outcome</b>
Bone 1987 [69]	19 Zentren RD, PK, DB, PG:2	n=382 schwere Sepsis (n=234), septischer Schock (n=148)	MP 30 mg/kg 6 stdl. oder PL für 1 Tag , Einschluss < 2 Std. nach Schock/ schwerer Sepsis	P: 14-Tage Schock bei schwerer Sepsis, Schock-Revision, 14-Tage-Letalitätsrate Sicherheit
Briegel 1999 [347]	1 Zentrum RD, PK, DB, PG:2	n=40 KA, MV Septischer Schock	HC 100 mg Bolus + 0,18 mg/kg HC oder PL bis Schock-Revision Weaning, Einschluss < 72 Std. nach Schock	P: Schock-Revision S: 28-Tage-Letalität, Katecholaminverbrauch, OSF, Sicherheit
Chawla 1999 [552]	1 Zentrum RD, PK, DB, PG:2	n=44 KA Septischer Schock	HC 100 mg 8 Std. oder PL für 3 Tage, Weaning über 4 Tage Einschluss > 72 Std. nach Schock	P: Schock-Revision S: 28-Tage Letalität, Katecholaminverbrauch, Sicherheit
CSG 1963 [152]	5 Zentren RD, PK, DB, PG:2	n=194 Erwachsene n= 135 Kinder KA Septischer Schock	HC Infusion 300 mg /24 Std. dann 250 mg/24 Std., dann 200 mg /24 Std p.o., dann Weaning bis Tag 6 oder PL	P: KH-Letalität

<b>Fortsetzung Eingeschlossene Studien</b>				
<b>Studie</b>	<b>Methoden</b>	<b>Patienten</b>	<b>Intervention</b>	<b>Outcome</b>
Klastersky 1971 [153]	1 Zentrum RD, PK, DB, PG:2	n=85 Schwere Infektion bei Carcinom-filiae	BM 1 mg/kg 12 stdl. für 3 Tage oder. PL	30-Tage-Letalität, Sicherheit
Lucas 1984 [149]	1 Zentrum RD offene Studie	n=48 Septischer Schock	DEX 2 mg/kg Bolus, dann 2 mg/kg/24Std. Infusion für 2 Tage oder Standardtherapie	P: 14-Tage-Letalität
Luce 1988 [155]	1 Zentrum RD, PK, DB	n= 75 Septischer Schock	MP 30 mg/kg 6 stdl. oder PL für 1 Tag	P: ARDS-Prävention S: KH-Letalität
Schumer 1976 [116]	1 Zentrum RD, PK, DB, PG:3	n=172 Septischer Schock mit positiver Blutkultur	DEX 3 mg/kg oder MP 30 mg/kg 1-2x/24 Std.. oder PL	P: Letalitätsrate S: Komplikationen
Slusher 1996 [553]	2 Zentren RD, PK, DB	n=72 KA, Kinder Septischer Schock,	DEX 0,2 mg/kg 8 stdl. für 2 Tage oder PL, Repetition nach 4 Std. bei Schock-Persistenz	P: KH-Letalität S: Hämodynamische Stabilisierung nach 48 Std., Komplikationen



<b>Fortsetzung Eingeschlossene Studien</b>				
<b>Studie</b>	<b>Methoden</b>	<b>Patienten</b>	<b>Intervention</b>	<b>Outcome</b>
Sprung 1984 [147]	2 Zentren RD, PK, DB, PG:3	n=59 KA Septischer Schock	DEX 6 mg/kg oder MP 30 mg/kg oder PL, Repetition nach 4 Std. bei Schock-Persistenz	P: KH-Letalität Hämodynamische Stabilisierung S:Komplikationen
VASSCSG 1987 [148]	10 Zentren RD, PK, DB	n=223 schwere Sepsis (n=123); septischer Schock (n=100)	MP 30 mg/kg, dann 5 mg/kg als Infusion für 9 Std. oder PL Einschluss < 2 Std. nach Diagnose	P: 14-Tage-Letalität S: Komplikationen
Wagner 1955 [554]	2 Zentren RD (die ersten 85 Pat. Verum), PG:2	n= 113 Pneumokokken- Pneumonie, Schock nur bei 3 Patienten	HC 80mg po + 60mg 8stdl. für 1 Tag, 40 mg 6 stdl. Tag 2, 20 mg 6 stdl. Tag 3, 10 mg 6 stdl. Tag 4, 10 mg 12 stdl. Tag 5, oder PL	Rückgang der klinischen Symptomatik
Yildiz 2002 [555]	1 Zentrum RD, DB, PK	n=14 Sepsis n=17 schwere Sepsis n=9 septischer Schock	PRED 5mg morgens und 2,5 mg abends für 10 Tage	P: 28-Tage-Letalität S: Komplikationen

<b>Nicht-eingeschlossene Studien</b>	
<b>Studie</b>	<b>Grund des Ausschlusses</b>
Rogers 1970 [156]	Nur Abstrakt verfügbar ohne genügend Informationen über Patientenkollektiv. Keine Angabe über primäres oder sekundäres Outcome für die Metaanalyse
Thompson 1976 [154]	Nur Abstrakt verfügbar ohne genügend Informationen über Patientenkollektiv. Keine Angabe über primäres oder sekundäres Outcome für die Metaanalyse
McKee 1983 [181]	Daten über septischen Schock im gemischten Patienten-Kollektiv nicht verfügbar
Weigelt 1985 [556]	Daten über septischen Schock im gemischten Patienten-Kollektiv nicht verfügbar
Hahn 1951 [105]	Überwiegend Daten über klinischen Verlauf bei Streptokokkeninfektion unter HC-Gabe. Keine Angabe über primäres oder sekundäres Outcome für die Metaanalyse
Hughes 1984 [557]	Kurzzeiteffekt (1 Stunde ) von Corticosteroid + Naloxon-Therapie. Keine Angabe über primäres oder sekundäres Outcome für die Metaanalyse.
Meduri 1998 [558]	Patienten mit ARDS im Spätstadium
Keh 2003 [354]	Cross-over-Studie. Keine Angabe über primäres oder sekundäres Outcome für die Metaanalyse

## **VI. Danksagung**

Herrn Prof. Dr. K. J. Falke danke ich für die großzügige Unterstützung meiner klinischen und wissenschaftlichen Tätigkeiten. Die gute Arbeitsatmosphäre in der von ihm geleiteten Klinik, seine umfangreichen klinischen Erfahrungen und seine kritischen und konstruktiven Ratschläge waren immer eine wertvolle Hilfe.

Herrn Prof. Dr. H. Gerlach danke ich für die hervorragende wissenschaftliche Betreuung und die stetige Bereitschaft zur kritischen Auseinandersetzung. Die durch ihn ermöglichten finanziellen und intellektuellen Freiräume bildeten die Grundlage für meine Forschungsarbeiten. Seine fachliche Kompetenz und die wertvollen Anregungen haben entscheidend zum Gelingen der Projekte beigetragen.

Herrn Prof. Dr. H.D. Volk danke ich für die konstruktive Zusammenarbeit und die Vermittlung von immunologischem Fachwissen.

Zudem danke ich meinen Kollegen, den Ärztinnen und Ärzten, Krankenschwestern und Pflegern der anästhesiologischen Intensivstation, den Doktoranden und Mitarbeitern des Labors, die mich über Jahre bei der Durchführung klinischer Studien unterstützt haben.

Für die kritische Durchsicht des Manuskripts schulde ich Herrn Prof. Dr. K. J. Falke, Herrn Prof. Dr. H. Gerlach und meiner Lebensgefährtin Ursula Breymayer großen Dank.

## VII. Literaturverzeichnis

- [1] Hotchkiss, R. S. und Karl, I. E. (2003): The pathophysiology and treatment of sepsis, *N Engl J Med* 348 [2], Seite 138-150.
- [2] Bone, R. C. (1992): American college of chest physicians/society of critical care medicine consensus conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis, *Crit Care Med* 20, Seite 864-874.
- [3] Thomas, L. (1972): Germs, *N Engl J Med* 287, Seite 553-555.
- [4] Mosmann, T. R. und Sad, S. (1996): The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more, *Immunol Today* 17 [3], Seite 138-146.
- [5] Beutler, B. und Poltorak, A. (2001): Sepsis and evolution of the innate immune response, *Crit Care Med* 29 [Suppl 7], Seite S2-S6.
- [6] Abbas, A. K.; Murphy, K. M. und Sher, A. (1996): Functional diversity of helper T lymphocytes, *Nature* 383 [6603], Seite 787-793.
- [7] Heppner, G. und Weiss, D. W. (1965): High susceptibility of strain A mice to endotoxin and endotoxin-red blood cell mixtures, *J Bacteriol* 90, Seite 696-703.
- [8] O'Brien, A. D.; Rosenstreich, D. L.; Scher, I.; Campbell, G. H.; MacDermott, R. P. und Formal, S. B. (1980): Genetic control of susceptibility to *Salmonella typhimurium* in mice: role of the LPS gene, *J Immunol* 124 [1], Seite 20-24.
- [9] Michalek, S. M.; Moore, R. N.; McGhee, J. R.; Rosenstreich, D. L. und Mergenhagen, S. E. (1980): The primary role of lymphoreticular cells in the mediation of host responses to bacterial endotoxin, *J Infect Dis* 141 [1], Seite 55-63.
- [10] Tracey, K. J.; Beutler, B.; Lowry, S. F.; Merryweather, J.; Wolpe, S.; Milsark, I. W.; Hariri, R. J.; Fahey, T. J.; Zentella, A. und Albert, J. D. (1986): Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin, *Science* 234, Seite 470-474.
- [11] Beutler, B.; Milsark, I. W. und Cerami, A. C. (1985): Passive immunization against cachectin/tumor necrosis factor protects mice from lethal effect of endotoxin, *Science* 229, Seite 869-871.
- [12] Tracey, K. J.; Fong, Y.; Hesse, D. G.; Manogue, K. R.; Lee, A. T.; Kuo, G. C.; Lowry, S. F. und Cerami, A. (1987): Anti-cachectin/TNF monoclonal antibodies prevent septic shock during lethal bacteraemia, *Nature* 330 [6149], Seite 662-664.
- [13] Eichenholz, P. W.; Eichacker, P. Q.; Hoffman, W. D.; Banks, S. M.; Parrillo, J. E.; Danner, R. L. und Natanson, C. (1992): Tumor necrosis factor challenges in canines: patterns of cardiovascular dysfunction, *Am J Physiol* 263 [3 Pt 2], Seite H668-H675.
- [14] Wright, S. D.; Ramos, R. A.; Tobias, P. S.; Ulevitch, R. J. und Mathison, J. C. (1990): CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein, *Science* 249 [4975], Seite 1431-1433.
- [15] Lien, E. und Ingalls, R. R. (2002): Toll-like receptors, *Crit Care Med* 30 [1 Suppl], Seite S1-S11.
- [16] Hack, C. E. (2000): Tissue factor pathway of coagulation in sepsis, *Crit Care Med* 28 [9 Suppl], Seite S25-S30.
- [17] Vallet, B. und Wiel, E. (2001): Endothelial cell dysfunction and coagulation, *Crit Care Med* 29 [7 Suppl], Seite S36-S41.
- [18] Vincent, J. L.; Yagushi, A. und Pradier, O. (2002): Platelet function in sepsis, *Crit Care Med* 30 [5 Suppl], Seite S313-S317.
- [19] Vincent, J. L.; Zhang, H.; Szabo, C. und Preiser, J. C. (2000): Effects of nitric oxide in septic shock, *Am J Respir Crit Care Med* 161 [6], Seite 1781-1785.
- [20] Bone, R. C. (1991): The pathogenesis of sepsis, *Ann Intern Med* 115, Seite 457-469.
- [21] Ziegler, E. J.; Fisher, C. J. Jr.; Sprung, C. L.; Straube, R. C.; Sadoff, J. C.; Foulke, G. E.; Wortel, C. H.; Fink, M. P.; Dellinger, R. P.; Teng, N. N. und et al (1991): Treatment of gram-negative bacteremia and septic shock with HA- 1A human monoclonal antibody against endotoxin. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *N Engl J Med* 324, Seite 429-436.

- [22] Fisher, C. J. Jr.; Opal, S. M.; Dhainaut, J. F.; Stephens, S.; Zimmerman, J. L.; Nightingale, P.; Harris, S. J.; Schein, R. M.; Panacek, E. A.; Vincent, J. L. und et, al (1993): Influence of an anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody on cytokine levels in patients with sepsis, *Crit Care Med* 21 [3], Seite 318-327.
- [23] Dhainaut, J. F.; Vincent, J. L.; Richard, C.; Lejeune, P.; Martin, C.; Fierobe, L.; Stephens, S.; Ney, U. M. und Sopwith, M. (1995): CDP571, a humanized antibody to human tumor necrosis factor-alpha: safety, pharmacokinetics, immune response, and influence of the antibody on cytokine concentrations in patients with septic shock, *Crit Care Med* 23 [9], Seite 1461-1469.
- [24] Cohen, J. und Carlet, J. (1996): INTERSEPT: an international, multicenter, placebo-controlled trial of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor-alpha in patients with sepsis. International Sepsis Trial Study Group, *Crit Care Med* 24 [9], Seite 1431-1440.
- [25] Abraham, E.; Wunderink, R.; Silverman, H.; Perl, T. M.; Nasraway, S.; Levy, H.; Bone, R.; Wenzel, R. P.; Balk, R.; Allred, R. und . (1995): Efficacy and safety of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor alpha in patients with sepsis syndrome. A randomized, controlled, double-blind, multicenter clinical trial. TNF-alpha MAb Sepsis Study Group, *JAMA* 273 [12], Seite 934-941.
- [26] Fisher, C. J. Jr.; Agosti, J. M.; Opal, S. M.; Lowry, S. F.; Balk, R. A.; Sadoff, J. C.; Abraham, E.; Schein, R. M. und Benjamin, E. (1996): Treatment of septic shock with the tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein. The Soluble TNF Receptor Sepsis Study Group, *N Engl J Med* 334, Seite 1697-1702.
- [27] Abraham, E.; Glauser, M. P.; Butler, T.; Garbino, J.; Gelmont, D.; Laterre, P. F.; Kudsk, K.; Bruining, H. A.; Otto, C.; Tobin, E.; Zwingelstein, C.; Lesslauer, W. und Leighton, A. (1997): p55 Tumor necrosis factor receptor fusion protein in the treatment of patients with severe sepsis and septic shock. A randomized controlled multicenter trial. Ro 45-2081 Study Group, *JAMA* 277, Seite 1531-1538.
- [28] Fisher, C. J.; Slotman, G. J.; Opal, S. M.; Pribble, J. P.; Bone, R. C.; Emmanuel, G.; Ng, D.; Bloedow, D. C. und Catalano, M. A. (1994): Initial evaluation of human recombinant interleukin-1 receptor antagonist in the treatment of sepsis syndrome: a randomized, open-label, placebo-controlled multicenter trial. The IL-1RA Sepsis Syndrome Study Group, *Crit Care Med* 22 [1], Seite 12-21.
- [29] Opal, S. M.; Fisher, C. J. Jr.; Dhainaut, J. F.; Vincent, J. L.; Brase, R.; Lowry, S. F.; Sadoff, J. C.; Slotman, G. J.; Levy, H.; Balk, R. A.; Shelly, M. P.; Pribble, J. P.; LaBrecque, J. F.; Lookabaugh, J.; Donovan, H.; Dubin, H.; Baughman, R.; Norman, J.; DeMaria, E.; Matzel, K.; Abraham, E. und Seneff, M. (1997): Confirmatory interleukin-1 receptor antagonist trial in severe sepsis: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. The Interleukin-1 Receptor Antagonist Sepsis Investigator Group, *Crit Care Med* 25 [7], Seite 1115-1124.
- [30] Fein, A. M.; Bernard, G. R.; Criner, G. J.; Fletcher, E. C.; Good, J. T., Jr.; Knaus, W. A.; Levy, H.; Matuschak, G. M.; Shanies, H. M.; Taylor, R. W. und Rodell, T. C. (1997): Treatment of severe systemic inflammatory response syndrome and sepsis with a novel bradykinin antagonist, deltibant (CP-0127). Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. CP-0127 SIRS and Sepsis Study Group, *JAMA* 277, Seite 482-487.
- [31] Dhainaut, J. F.; Tenaillon, A.; Le Tulzo, Y.; Schlemmer, B.; Solet, J. P.; Wolff, M.; Holzapfel, L.; Zeni, F.; Dreyfuss, D. und Mira, J. P. (1994): Platelet-activating factor receptor antagonist BN 52021 in the treatment of severe sepsis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial. BN 52021 Sepsis Study Group, *Crit Care Med* 22 [11], Seite 1720-1728.
- [32] Bernard, G. R.; Wheeler, A. P.; Russell, J. A.; Schein, R.; Summer, W. R.; Steinberg, K. P.; Fulkerson, W. J.; Wright, P. E.; Christman, B. W.; Dupont, W. D.; Higgins, S. B. und Swindell, B. B. (1997): The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. The Ibuprofen in Sepsis Study Group, *N Engl J Med* 336 [13], Seite 912-918.
- [33] Grover, R.; Zaccardelli, D.; Colice, G.; Guntupalli, K.; Watson, D. und Vincent, J. L. (1999): An open-label dose escalation study of the nitric oxide synthase inhibitor, N(G)-methyl-L-arginine hydrochloride (546C88), in patients with septic shock., *Crit Care Med* 27 [5], Seite 913-922.
- [34] Lopez, A.; Lorente, J. A.; Steingrub, J.; Bakker, J.; McLuckie, A.; Willatts, S.; Brockway, M.; Anzueto, A.; Holzapfel, L.; Breen, D.; Silverman, M. S.; Takala, J.; Donaldson, J. J.;

Arneson, C.; Grove, G.; Grossman, S. und Grover, R. (2004): Multiple-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: effect on survival in patients with septic shock, *Crit Care Med* 32 [1], Seite 21-30.

[35] Zeni, F.; Freeman, B. und Natanson, C. (1997): Anti-inflammatory therapies to treat sepsis and septic shock: a reassessment, *Crit Care Med* 25 [7], Seite 1095-1100.

[36] Deitch, E. A. (1998): Animal models of sepsis and shock: a review and lessons learned, *Shock* 9 [1], Seite 1-11.

[37] Bone, R. C.; Grodzin, C. J. und Balk, R. A. (1997): Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process, *Chest* 112 [1], Seite 235-243.

[38] Nelson, S. (1999): A question of balance, *Am J Respir Crit Care Med* 159 [5 Pt 1], Seite 1365-1367.

[39] Abraham, E. (1999): Why immunomodulatory therapies have not worked in sepsis, *Intensive Care Med* 25 [6], Seite 556-566.

[40] Eichacker, P. Q.; Parent, C.; Kalil, A.; Esposito, C.; Cui, X.; Banks, S. M.; Gerstenberger, E. P.; Fitz, Y.; Danner, R. L. und Natanson, C. (2002): Risk and the efficacy of antiinflammatory agents: retrospective and confirmatory studies of sepsis, *Am J Respir Crit Care Med* 166 [9], Seite 1197-1205.

[41] Adams, D. H. und Shaw, S. (1994): Leucocyte-endothelial interactions and regulation of leucocyte migration, *Lancet* 343, Seite 831-836.

[42] Mercer-Jones, M. A.; Heinzelmann, M.; Peyton, J. C.; Wickel, D.; Cook, M. und Cheadle, W. G. (1997): Inhibition of neutrophil migration at the site of infection increases remote organ neutrophil sequestration and injury, *Shock* 8 [3], Seite 193-199.

[43] Echtenacher, B.; Weigl, K.; Lehn, N. und Mannel, D. N. (2001): Tumor necrosis factor-dependent adhesions as a major protective mechanism early in septic peritonitis in mice, *Infect Immun* 69 [6], Seite 3550-3555.

[44] Girardin, E.; Grau, G. E.; Dayer, J. M.; Roux Lombard, P. und Lambert, P. H. (1988): Tumor necrosis factor and interleukin-1 in the serum of children with severe infectious purpura, *N Engl J Med* 319, Seite 397-400.

[45] Casey, L. C.; Balk, R. A. und Bone, R. C. (1993): Plasma cytokine and endotoxin levels correlate with survival in patients with the sepsis syndrome, *Ann Intern Med* 119 [8], Seite 771-778.

[46] Endo, S.; Inada, K.; Yamada, Y.; Kasai, T.; Takakuwa, T.; Nakae, H.; Kamei, Y.; Shimamura, T.; Suzuki, T.; Taniguchi, S. und Yoshida, M. (1996): Plasma levels of interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra) and severity of illness in patients with burns, *J Med* 27 [1-2], Seite 57-71.

[47] Pruitt, J. H.; Welborn, M. B.; Edwards, P. D.; Harward, T. R.; Seeger, J. W.; Martin, T. D.; Smith, C.; Kenney, J. A.; Wesdorp, R. I.; Meijer, S.; Cuesta, M. A.; Abouhanze, A.; Copeland, E. M.; Giri, J.; Sims, J. E.; Moldawer, L. L. und Oldenburg, H. S. (1996): Increased soluble interleukin-1 type II receptor concentrations in postoperative patients and in patients with sepsis syndrome, *Blood* 87, Seite 3282-3288.

[48] Friedman, G.; Jankowski, S.; Marchant, A.; Goldman, M.; Kahn, R. J. und Vincent, J. L. (1997): Blood interleukin 10 levels parallel the severity of septic shock, *J Crit Care* 12 [4], Seite 183-187.

[49] Rogy, M. A.; Coyle, S. M.; Oldenburg, H. S.; Rock, C. S.; Barie, P. S.; Van Zee, K. J.; Smith, C. G.; Moldawer, L. L. und Lowry, S. F. (1994): Persistently elevated soluble tumor necrosis factor receptor and interleukin-1 receptor antagonist levels in critically ill patients, *J Am Coll Surg* 178 [2], Seite 132-138.

[50] Oberholzer, A.; Oberholzer, C. und Moldawer, L. L. (2000): Cytokine signaling--regulation of the immune response in normal and critically ill states, *Crit Care Med* 28 [4 Suppl], Seite N3-12.

[51] Bone, R. C. (1996): Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS), *Ann Intern Med* 125 [8], Seite 680-687.

[52] Bone, R. C. (1996): Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS, *Crit Care Med* 24 [7], Seite 1125-1128.

- [53] Munford, R. S. und Pugin, J. (2001): Normal responses to injury prevent systemic inflammation and can be immunosuppressive, *Am J Respir Crit Care Med* 163 [2], Seite 316-321.
- [54] Ertel, W.; Kremer, J. P.; Kenney, J.; Steckholzer, U.; Jarrar, D.; Trentz, O. und Schildberg, F. W. (1995): Downregulation of proinflammatory cytokine release in whole blood from septic patients, *Blood* 85 [5], Seite 1341-1347.
- [55] Opal, S. M. und DePalo, V. A. (2000): Anti-inflammatory cytokines, *Chest* 117 [4], Seite 1162-1172.
- [56] Gogos, C. A.; Drosou, E.; Bassaris, H. P. und Skoutelis, A. (2000): Pro- versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options, *J Infect Dis* 181 [1], Seite 176-180.
- [57] O'Sullivan, S. T.; Lederer, J. A.; Horgan, A. F.; Chin, D. H.; Mannick, J. A. und Rodrick, M. L. (1995): Major injury leads to predominance of the T helper-2 lymphocyte phenotype and diminished interleukin-12 production associated with decreased resistance to infection, *Ann Surg* 222 [4], Seite 482-490.
- [58] Heidecke, C. D.; Hensler, T.; Weighardt, H.; Zantl, N.; Wagner, H.; Siewert, J. R. und Holzmann, B. (1999): Selective defects of T lymphocyte function in patients with lethal intraabdominal infection, *Am J Surg* 178 [4], Seite 288-292.
- [59] Pellegrini, J. D.; De, A. K.; Kodys, K.; Puyana, J. C.; Furse, R. K. und Miller-Graziano, C. (2000): Relationships between T lymphocyte apoptosis and anergy following trauma, *J Surg Res* 88 [2], Seite 200-206.
- [60] Hotchkiss, R. S.; Swanson, P. E.; Freeman, B. D.; Tinsley, K. W.; Cobb, J. P.; Matuschak, G. M.; Buchman, T. G. und Karl, I. E. (1999): Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction, *Crit Care Med* 27 [7], Seite 1230-1251.
- [61] Voll, R. E.; Herrmann, M.; Roth, E. A.; Stach, C.; Kalden, J. R. und Girkontaite, I. (1997): Immunosuppressive effects of apoptotic cells, *Nature* 390 [6658], Seite 350-351.
- [62] Hotchkiss, R. S.; Tinsley, K. W.; Swanson, P. E.; Chang, K. C.; Cobb, J. P.; Buchman, T. G.; Korsmeyer, S. J. und Karl, I. E. (1999): Prevention of lymphocyte cell death in sepsis improves survival in mice, *Proc Natl Acad Sci USA* 96 [25], Seite 14541-14546.
- [63] Hotchkiss, R. S.; Chang, K. C.; Swanson, P. E.; Tinsley, K. W.; Hui, J. J.; Klender, P.; Xanthoudakis, S.; Roy, S.; Black, C.; Grimm, E.; Aspiotis, R.; Han, Y.; Nicholson, D. W. und Karl, I. E. (2000): Caspase inhibitors improve survival in sepsis: a critical role of the lymphocyte, *Nat Immunol* 1 [6], Seite 496-501.
- [64] Stüber, F. (2001): Effects of genomic polymorphisms on the course of sepsis: is there a concept for gene therapy?, *J Am Soc Nephrol* 12 Suppl 17, Seite S60-S64.
- [65] Schröder, J.; Kahlke, V.; Book, M. und Stüber, F. (2000): Gender differences in sepsis: genetically determined?, *Shock* 14 [3], Seite 307-310.
- [66] Fang, X. M.; Schröder, S.; Hoeft, A. und Stuber, F. (1999): Comparison of two polymorphisms of the interleukin-1 gene family: interleukin-1 receptor antagonist polymorphism contributes to susceptibility to severe sepsis, *Crit Care Med* 27 [7], Seite 1330-1334.
- [67] Weighardt, H.; Heidecke, C. D.; Emmanuilidis, K.; Maier, S.; Bartels, H.; Siewert, J. R. und Holzmann, B. (2000): Sepsis after major visceral surgery is associated with sustained and interferon-gamma-resistant defects of monocyte cytokine production, *Surgery* 127 [3], Seite 309-315.
- [68] Bone, R. C.; Fisher, C. J. Jr.; Clemmer, T. P.; Slotman, G. J.; Metz, C. A. und Balk, R. A. (1989): Sepsis syndrome: a valid clinical entity. Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group, *Crit Care Med* 17, Seite 389-393.
- [69] Bone, R. C.; Fisher, C. J. Jr.; Clemmer, T. P.; Slotman, G. J.; Metz, C. A. und Balk, R. A. (1987): A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock, *N Engl J Med* 317 [11], Seite 653-658.
- [70] Anderson, R. N. (2002): Deaths: Leading causes for 2000, CDC National Vital Statistics Report 50 [16], Seite 1-86. URL: [www.cdc.gov/nchs/releases/02facts/final2000.htm](http://www.cdc.gov/nchs/releases/02facts/final2000.htm)
- [71] Sands, K. E.; Bates, D. W.; Lanken, P. N.; Graman, P. S.; Hibberd, P. L.; Kahn, K. L.; Parsonnet, J.; Panzer, R.; Orav, E. J.; Snydman, D. R.; Black, E.; Schwartz, J. S.; Moore, R.; Johnson, B. L., Jr. und Platt, R. (1997): Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic

medical centers. Academic Medical Center Consortium Sepsis Project Working Group, JAMA 278, Seite 234-240.

[72] Angus, D. C.; Linde-Zwirble, W. T.; Lidicker, J.; Clermont, G.; Carcillo, J. und Pinsky, M. R. (2001): Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care, Crit Care Med 29 [7], Seite 1303-1310.

[73] Moerer, O.; Schmid, A.; Hofmann, M.; Herklotz, A.; Reinhart, K.; Werdan, K.; Schneider, H. und Burchardi, H. (2002): Direct costs of severe sepsis in three German intensive care units based on retrospective electronic patient record analysis of resource use, Intensive Care Med 28 [10], Seite 1440-1446.

[74] Rangel-Frausto, M. S.; Pittet, D.; Costigan, M.; Hwang, T.; Davis, C. S. und Wenzel, R. P. (1995): The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study, JAMA 273 [2], Seite 117-123.

[75] Friedman, G.; Silva, E. und Vincent, J. L. (1998): Has the mortality of septic shock changed with time, Crit Care Med 26 [12], Seite 2078-2086.

[76] Kaiser, H. und Klinkenberg, N. (1988): Cortison - Die Geschichte eines Medikaments, Wissenschaftliche Buchgesellschaft, Darmstadt.

[77] Selye, H. (1946): The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation, J Clin Endocrinol Metab 6, Seite 117-230.

[78] Hench, P. S.; Kendall, E. C.; Slocumb, C. H. und Polley, H. F. (1949): The effect of a hormone of the adrenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone:Compound E) and of pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis, Proc Staff Meet Mayo Clin 24, Seite 181-197.

[79] Yamamoto, K. R. (1985): Steroid receptor regulated transcription of specific genes and gene networks, Annu Rev Genet 19, Seite 209-252.

[80] Bamberger, C. M.; Schulte, H. M. und Chrousos, G. P. (1996): Molecular determinants of glucocorticoid receptor function and tissue sensitivity to glucocorticoids, Endocr Rev 17 [3], Seite 245-261.

[81] Karin, M. (1998): New twists in gene regulation by glucocorticoid receptor: is DNA binding dispensable?, Cell 93 [4], Seite 487-490.

[82] Barnes, P. J. (1995): Anti-inflammatory mechanisms of glucocorticoids, Biochem Soc Trans 23 [4], Seite 940-945.

[83] Pratt, W. B. (1993): The role of heat shock proteins in regulating the function, folding, and trafficking of the glucocorticoid receptor, J Biol Chem 268 [29], Seite 21455-21458.

[84] Costas, M.; Trapp, T.; Pereda, M. P.; Sauer, J.; Rupprecht, R.; Nahmod, V. E.; Reul, J. M.; Holsboer, F. und Arzt, E. (1996): Molecular and functional evidence for in vitro cytokine enhancement of human and murine target cell sensitivity to glucocorticoids. TNF-alpha priming increases glucocorticoid inhibition of TNF-alpha-induced cytotoxicity/apoptosis, J Clin Invest 98, Seite 1409-1416.

[85] Drouin, J.; Sun, Y. L.; Chamberland, M.; Gauthier, Y.; De Lean, A.; Nemer, M. und Schmidt, T. J. (1993): Novel glucocorticoid receptor complex with DNA element of the hormone-repressed POMC gene, EMBO J 12 [1], Seite 145-156.

[86] Jonat, C.; Rahmsdorf, H. J.; Park, K. K.; Cato, A. C.; Gebel, S.; Ponta, H. und Herrlich, P. (1990): Antitumor promotion and antiinflammation: down-modulation of AP-1 (Fos/Jun) activity by glucocorticoid hormone, Cell 62 [6], Seite 1189-1204.

[87] Paliogianni, F.; Raptis, A.; Ahuja, S. S.; Najjar, S. M. und Boumpas, D. T. (1993): Negative transcriptional regulation of human interleukin 2 (IL-2) gene by glucocorticoids through interference with nuclear transcription factors AP-1 and NF-AT, J Clin Invest 91 [4], Seite 1481-1489.

[88] Cippitelli, M.; Sica, A.; Viggiano, V.; Ye, J.; Ghosh, P.; Birrer, M. J. und Young, H. A. (1995): Negative transcriptional regulation of the interferon-gamma promoter by glucocorticoids and dominant negative mutants of c-Jun, J Biol Chem 270 [21], Seite 12548-12556.

[89] Karin, M. (1995): The regulation of AP-1 activity by mitogen-activated protein kinases, J Biol Chem 270 [28], Seite 16483-16486.

[90] Ray, A.; Siegel, M. D.; Prefontaine, K. E. und Ray, P. (1995): Anti-inflammation: direct physical association and functional antagonism between transcription factor NF-KB and the glucocorticoid receptor, Chest 107 [3 Suppl], Seite 139S.



- [91] Caldenhoven, E.; Liden, J.; Wissink, S.; Van de Stolpe, A.; Raaijmakers, J.; Koenderman, L.; Okret, S.; Gustafsson, J. A. und Van der Saag, P. T. (1995): Negative cross-talk between RelA and the glucocorticoid receptor: a possible mechanism for the antiinflammatory action of glucocorticoids, *Mol Endocrinol* 9 [4], Seite 401-412.
- [92] Sapolsky, R. M.; Romero, L. M. und Munck, A. U. (2000): How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions, *Endocr Rev* 21 [1], Seite 55-89.
- [93] De Bosscher, K.; Schmitz, M. L.; Vanden Berghe, W.; Plaisance, S.; Fiers, W. und Haegeman, G. (1997): Glucocorticoid-mediated repression of nuclear factor-kappaB-dependent transcription involves direct interference with transactivation, *Proc Natl Acad Sci USA* 94 [25], Seite 13504-13509.
- [94] Auphan, N.; Didonato, J. A.; Rosette, C.; Helmberg, A. und Karin, M. (1995): Immunosuppression by glucocorticoids: inhibition of NF-kappa B activity through induction of I kappa B synthesis., *Science* 270, Seite 286-290.
- [95] Scheinman, R. I.; Cogswell, P. C.; Lofquist, A. K. und Baldwin, A. S. J. (1995): Role of transcriptional activation of I kappa B alpha in mediation of immunosuppression by glucocorticoids, *Science* 270, Seite 283-286.
- [96] Meduri, G. U.; Tolley, E. A.; Chrousos, G. P. und Stentz, F. (2002): Prolonged methylprednisolone treatment suppresses systemic inflammation in patients with unresolving acute respiratory distress syndrome: evidence for inadequate endogenous glucocorticoid secretion and inflammation-induced immune cell resistance to glucocorticoids, *Am J Respir Crit Care Med* 165 [7], Seite 983-991.
- [97] Newton, R. (2000): Molecular mechanisms of glucocorticoid action: what is important?, *Thorax* 55 [7], Seite 603-613.
- [98] Meduri, G. U. (1999): An historical review of glucocorticoid treatment in sepsis. Disease pathophysiology and the design of treatment investigation, *Sepsis* 3, Seite 21-38.
- [99] Perla, D. und Marmorston, J. (1940): Suprarenal cortical hormone and salt in the treatment of pneumonia and other severe infections, *Endocrinology* 27, Seite 367-374.
- [100] Waterhouse, R. (1911): Case of suprarenal apoplexy, *Lancet* 1, Seite 577.
- [101] Friderichsen, C. (1918): Nebennierenapoplexie bei kleinen Kindern, *Jb.Kinderheilkunde* 87, Seite 109.
- [102] Munck, A.; Guyre, P. M. und Holbrook, N. J. (1984): Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions, *Endocr Rev* 5 [1], Seite 25-44.
- [103] Thomas, L. (1953): The effects of cortisone and adrenocorticotrophic hormone on infection., *Ann Rev Med* 3, Seite 1-24.
- [104] Kass, E. H. und Finland, M. (1953): Adrenocortical hormones in infection and immunity, *Ann Rev Microbiol* 7, Seite 361-388.
- [105] Hahn, E. O.; Houser, H. B.; Rammelkamp, C. H.; Denny, F. W. und Wannamaker, L. W. (1951): Effect of cortisone on acute streptococcal infections and post-streptococcal complications, *J Clin Invest* 30, Seite 274-281.
- [106] Spink, W. W. (1957): ACTH and adrenocorticosteroids as therapeutic adjuncts in infectious diseases (Part 1), *N Engl J Med* [257], Seite 979-983.
- [107] Kass, E. H. und Finland, M. (1957): Adrenocortical hormones and the management of infection, *Ann Rev Med* 8, Seite 1-18.
- [108] Melby, J. C.; Egdahl, R. H.; Bossenmaier, I. C. und Spink, W. W. (1959): Suppression by cortisol of increased serum-transaminase induced by endotoxin, *Lancet* 1, Seite 441-444.
- [109] Melby, J. C. und Spink, W. W. (1958): Comparative studies on adrenal cortical function and cortisol metabolism in healthy adults and in patients with shock due to infection, *J Clin Invest* 37, Seite 1791-1798.
- [110] Spink, W. W. (1960): Adrenocortical steroids in the management of selected patients with infectious diseases, *Ann Intern Med* 53 [1], Seite 1-32.
- [111] Weitzman, S. und Berger, S. (1974): Clinical trial design in studies of corticosteroids for bacterial infections, *Ann Intern Med* 81, Seite 36-42.

- [112] Levitin, H.; Kendrick, M. I. und Kass, E. H. (1956): Effect of route of administration on protective action of corticosterone and cortisol against endotoxin, *Proc Soc Exp Biol Med* 93, Seite 306-309.
- [113] Lillehei, R. C.; Longerbe, J. K. und Bloch, J. H. (1963): Physiology and therapy of bacteremic shock. Experimental and clinical observations, *Am J Cardiol*, Seite 599-613.
- [114] Motsay, G. J.; Alho, A.; Jaeger, T.; Dietzman, R. H. und Lillehei, R. C. (1970): Effects of corticosteroids on the circulation in shock: experimental and clinical results, *Fed Proc* 29 [6], Seite 1861-1873.
- [115] Motsay, G. J.; Dietzman, R. H.; Ersek, R. A. und Lillehei, R. C. (1970): Hemodynamic alterations and results of treatment in patients with gram-negative septic shock, *Surgery* 67 [4], Seite 577-583.
- [116] Schumer, W. (1976): Steroids in the treatment of clinical septic shock, *Ann Surg* 184 [3], Seite 333-341.
- [117] Sjölin, J. (1991): High-dose corticosteroid therapy in human septic shock: Has the jury reached a correct verdict?, *Circ Shock* 35, Seite 139-151.
- [118] Holcroft, J. W.; Trunkey, D. D. und Carpenter, M. A. (1979): Extravasation of albumin in tissues of normal and septic baboons and sheep, *J Surg Res* 26 [4], Seite 341-347.
- [119] Hill, S. L.; Elings, V. B. und Lewis, F. R. (1980): Changes in lung water and capillary permeability following sepsis and fluid overload, *J Surg Res* 28 [2], Seite 140-150.
- [120] Till, G. O.; Johnson, K. J.; Kunkel, R. und Ward, P. A. (1982): Intravascular activation of complement and acute lung injury. Dependency on neutrophils and toxic oxygen metabolites, *J Clin Invest* 69 [5], Seite 1126-1135.
- [121] Jacob, H. S.; Moldow, C. F.; Flynn, P. J.; Weisdorf, D. J.; Vercellotti, G. M. und Hammerschmidt, D. E. (1982): Therapeutic ramifications of the interaction of complement, granulocytes, and platelets in the production of acute lung injury, *Ann NY Acad Sci* 384, Seite 489-495.
- [122] Brigham, K. L.; Bowers, R. und Haynes, J. (1979): Increased sheep lung vascular permeability caused by *Escherichia coli* endotoxin, *Circ Res* 45 [2], Seite 292-297.
- [123] Heflin, A. C., Jr. und Brigham, K. L. (1981): Prevention by granulocyte depletion of increased vascular permeability of sheep lung following endotoxemia, *J Clin Invest* 68 [5], Seite 1253-1260.
- [124] Jacob, H. S.; Craddock, P. R.; Hammerschmidt, D. E. und Moldow, C. F. (1980): Complement-induced granulocyte aggregation: an unsuspected mechanism of disease, *N Engl J Med* 302 [14], Seite 789-794.
- [125] Brigham, K. L.; Bowers, R. E. und McKeen, C. R. (1981): Methylprednisolone prevention of increased lung vascular permeability following endotoxemia in sheep, *J Clin Invest* 67 [4], Seite 1103-1110.
- [126] Demling, R. H.; Smith, M.; Gunther, R. und Wandzilak, T. (1981): Endotoxin-induced lung injury in unanesthetized sheep: effect of methylprednisolone, *Circ Shock* 8 [3], Seite 351-360.
- [127] Skubitz, K. M.; Craddock, P. R.; Hammerschmidt, D. E. und August, J. T. (1981): Corticosteroids block binding of chemotactic peptide to its receptor on granulocytes and cause disaggregation of granulocyte aggregates in vitro, *J Clin Invest* 68 [1], Seite 13-20.
- [128] Hammerschmidt, D. E.; White, J. G.; Craddock, P. R. und Jacob, H. S. (1979): Corticosteroids inhibit complement-induced granulocyte aggregation. A possible mechanism for their efficacy in shock states, *J Clin Invest* 63 [4], Seite 798-803.
- [129] Goldstein, J. M.; Roos, D.; Weisman, G. und Kaplan, H. B. (1976): Influence of corticosteroids on human polymorphonuclear leukocyte function in vitro: Reduction of lysosomal enzyme release and superoxide production., *Inflammation* 1, Seite 305-315.
- [130] Muhlfelder, T. W.; Niemetz, J. und Kang, S. (1982): GLucocorticoids inhibit the generation of leukocyte procoagulant (tissue factor) activity, *Blood* 60 [5], Seite 1169-1172.
- [131] Flower, R. J. und Blackwell, G. J. (1979): Anti-inflammatory steroids induce biosynthesis of a phospholipase A2 inhibitor which prevents prostaglandin generation, *Nature* 278 [5703], Seite 456-459.

- [132] Sibbald, W. J.; Driedger, A. A.; Finley, R. J.; Holliday, R. L.; Austin, T. A.; Petrakos, A.; Powe, J. und Schurch, F. S. (1982): High-dose corticosteroids in the treatment of pulmonary microvascular injury, *Ann NY Acad Sci* 384, Seite 496-516.
- [133] Hinshaw, L. B. (1985): High-dose corticosteroids in the critically ill patient. Current concept and future developments, *Acta Chir Scand* 526, Seite 129-137.
- [134] Hellman, A. und Lundberg, D. (1985): Hemodynamic effects of high doses of corticosteroids, *Acta Chir Scand* 526, Seite 13-18.
- [135] Raflo, G. T.; Jones, R. C., Jr. und Wangensteen, S. L. (1975): Inadequacy of steroids in the treatment of severe hemorrhagic shock, *Am J Surg* 130 [3], Seite 321-327.
- [136] Roberts, R.; DeMello, V. und Sobel, B. E. (1976): Deleterious effects of methylprednisolone in patients with myocardial infarction, *Circulation* 53 [3 Suppl], Seite I204-I206.
- [137] Hinshaw, L. B.; Beller, B. K.; Archer, L. T.; Flournoy, D. J.; White, G. L. und Phillips, R. W. (1979): Recovery from lethal *Escherichia coli* shock in dogs, *Surg Gynecol Obstet* 149 [4], Seite 545-553.
- [138] Hinshaw, L. B.; Archer, L. T.; Beller-Todd, B. K.; Coalson, J. J.; Flournoy, D. J.; Passey, R.; Benjamin, B. und White, G. L. (1980): Survival of primates in LD100 septic shock following steroid/antibiotic therapy, *J Surg Res* 28 [2], Seite 151-170.
- [139] Hinshaw, L. B.; Coalson, J. J.; Benjamin, B. A.; Archer, L. T.; Beller, B. K.; Kling, O. R.; Hasser, E. M. und Phillips, R. W. (1978): *Escherichia coli* shock in the baboon and the response to adrenocorticosteroid treatment, *Surg Gynecol Obstet* 147 [4], Seite 545-557.
- [140] Balis, J. U.; Paterson, J. F.; Shelley, S. A.; Larson, C. H.; Fareed, J. und Gerber, L. I. (1979): Glucocorticoid and antibiotic effects on hepatic microcirculation and associated host responses in lethal gram-negative bacteremia, *Lab Invest* 40 [1], Seite 55-65.
- [141] Greisman, S. E.; DuBuy, J. B. und Woodward, C. L. (1979): Experimental gram-negative bacterial sepsis: prevention of mortality not preventable by antibiotics alone, *Infect Immun* 25 [2], Seite 538-557.
- [142] Greisman, S. E. (1982): Experimental Gram-negative bacterial sepsis: optimal methylprednisolone requirements for prevention of mortality not preventable by antibiotics alone, *Proc Soc Exp Biol Med* 170 [4], Seite 436-442.
- [143] Ottosson, J.; Dawidson, I. J.; Svensjo, E.; Brattsand, R. und Dahlback, M. (1987): Intravenous versus intrapulmonary administration of corticosteroids in combination with fluid infusion in experimental septic shock, *Acta Chir Scand* 153 [9], Seite 507-512.
- [144] Hinshaw, L. B.; Archer, L. T.; Beller-Todd, B. K.; Benjamin, B.; Flournoy, D. J. und Passey, R. (1981): Survival of primates in lethal septic shock following delayed treatment with steroid, *Circ Shock* 8 [3], Seite 291-300.
- [145] Hinshaw, L. B.; Beller-Todd, B. K.; Archer, L. T.; Benjamin, B.; Flournoy, D. J.; Passey, R. und Wilson, M. F. (1981): Effectiveness of steroid/antibiotic treatment in primates administered LD100 *Escherichia coli*, *Ann Surg* 194 [1], Seite 51-56.
- [146] Hoffman, S. L.; Punjabi, N. H.; Kumala, S.; Moechtar, M. A.; Pulungsih, S. P.; Rivai, A. R.; Rockhill, R. C.; Woodward, T. E. und Loedin, A. A. (1984): Reduction of mortality in chloramphenicol-treated severe typhoid fever by high-dose dexamethasone, *N Engl J Med* 310 [2], Seite 82-88.
- [147] Sprung, C. L.; Caralis, P. V.; Marcial, E. H.; Pierce, M.; Gelbard, M. A.; Long, W. M.; Duncan, R. C.; Tendler, M. D. und Karpf, M. (1984): The effects of high-dose corticosteroids in patients with septic shock. A prospective, controlled study, *N Engl J Med* 311 [18], Seite 1137-1143.
- [148] The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperation Study Group (VASSCSG) (1987): Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis, *N Engl J Med* 317 [11], Seite 659-665.
- [149] Lucas, C. E. und Ledgerwood, A. M. (1984): The cardiopulmonary response to massive doses of steroids in patients with septic shock, *Arch Surg* 119 [5], Seite 537-541.
- [150] Lefering, R. und Neugebauer, E. A. (1995): Steroid controversy in sepsis and septic shock: a meta-analysis, *Crit Care Med* 23 [7], Seite 1294-1303.
- [151] Cronin, L.; Cook, D. J.; Carlet, J.; Heyland, D. K.; King, D.; Lansang, M. A. und Fisher, C. J. Jr. (1995): Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta-analysis of the literature, *Crit Care Med* 23, Seite 1430-1439.

- [152] The Cooperative Study Group (CSG) (1963): The effectiveness of hydrocortisone in the management of severe infections. A double-blind study, *JAMA* 183 [6], Seite 462-465.
- [153] Klastersky, J.; Cappel, R. und Debusscher, L. (1971): Effectiveness of betamethasone in management of severe infections. A double-blind study, *N Engl J Med* 284 [22], Seite 1248-1250.
- [154] Thompson, W. L.; Gurley, H. T. und Lutz, B. A. (1976): Inefficacy of glucocorticoids in shock (double-blind-study), *Clin Res* 24, Seite 258.
- [155] Luce, J. M.; Montgomery, A. B.; Marks, J. D.; Turner, J.; Metz, C. A. und Murray, J. F. (1988): Ineffectiveness of high-dose methylprednisolone in preventing parenchymal lung injury and improving mortality in patients with septic shock, *Am Rev Respir Dis* 138 [1], Seite 62-68.
- [156] Rogers, J. (1970): Large doses of steroids in septicaemic shock, *Br J Urol* 42 [6], Seite 742.
- [157] Slotman, G. J.; Fisher, C. J. Jr.; Bone, R. C.; Clemmer, T. P. und Metz, C. A. (1993): Detrimental effects of high-dose methylprednisolone sodium succinate on serum concentrations of hepatic and renal function indicators in severe sepsis and septic shock. The Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group, *Crit Care Med* 21 [2], Seite 191-195.
- [158] Lebel, M. H.; Freij, B. J.; Syrogiannopoulos, G. A.; Chrane, D. F.; Hoyt, M. J.; Stewart, S. M.; Kennard, B. D.; Olsen, K. D. und McCracken, G. H. Jr (1988): Dexamethasone therapy for bacterial meningitis. Results of two double-blind, placebo-controlled trials, *N Engl J Med* 319 [15], Seite 964-971.
- [159] Odio, C. M.; Faingezicht, I.; Paris, M.; Nassar, M.; Baltodano, A.; Rogers, J.; Saez-Llorens, X.; Olsen, K. D. und McCracken, G. H. (1991): The beneficial effects of early dexamethasone administration in infants and children with bacterial meningitis, *N Engl J Med* 324 [22], Seite 1525-1531.
- [160] Montaner, J. S.; Lawson, L. M.; Levitt, N.; Belzberg, A.; Schechter, M. T. und Ruedy, J. (1990): Corticosteroids prevent early deterioration in patients with moderately severe *Pneumocystis carinii* pneumonia and the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), *Ann Intern Med* 113 [1], Seite 14-20.
- [161] Meduri, G. U.; Chinn, A. J.; Leeper, K. V.; Wunderink, R. G.; Tolley, E.; Winer-Muram, H. T.; Khare, V. und Eltorky, M. (1994): Corticosteroid rescue treatment of progressive fibroproliferation in late ARDS. Patterns of response and predictors of outcome, *Chest* 105 [5], Seite 1516-1527.
- [162] Chrousos, G. P. (1995): The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune-mediated inflammation, *N Engl J Med* 332 [20], Seite 1351-1362.
- [163] Lenczowski, M. J.; Bluthé, R. M.; Roth, J.; Rees, G. S.; Rushforth, D. A.; Van Dam, A. M.; Tilders, F. J.; Dantzer, R.; Rothwell, N. J. und Luheshi, G. N. (1999): Central administration of rat IL-6 induces HPA activation and fever but not sickness behavior in rats, *Am J Physiol* 276 [3 Pt 2], Seite R652-R658.
- [164] Vermes, I.; Beishuizen, A.; Hampsink, R. M. und Haanen, C. (1995): Dissociation of plasma adrenocorticotropin and cortisol levels in critically ill patients: possible role of endothelin and atrial natriuretic hormone, *J Clin Endocrinol Metab* 80 [4], Seite 1238-1242.
- [165] Lamberts, S. W.; Verleun, T.; Oosterom, R.; De Jong, F. und Hackeng, W. H. (1984): Corticotropin-releasing factor (ovine) and vasopressin exert a synergistic effect on adrenocorticotropin release in man, *J Clin Endocrinol Metab* 58 [2], Seite 298-303.
- [166] Redekopp, C.; Irvine, C. H.; Donald, R. A.; Livesey, J. H.; Sadler, W.; Nicholls, M. G.; Alexander, S. L. und Evans, M. J. (1986): Spontaneous and stimulated adrenocorticotropin and vasopressin pulsatile secretion in the pituitary venous effluent of the horse, *Endocrinology* 118 [4], Seite 1410-1416.
- [167] Barton, R. N.; Stoner, H. B. und Watson, S. M. (1987): Relationships among plasma cortisol, adrenocorticotrophin, and severity of injury in recently injured patients, *J Trauma* 27, Seite 384-392.
- [168] Cooper, M. S. und Stewart, P. M. (2003): Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients, *N Engl J Med* 348 [8], Seite 727-734.
- [169] Chernow, B.; Alexander, H. R.; Smallridge, R. C.; Thompson, W. R.; Cook, D.; Beardsley, D.; Fink, M. P.; Lake, C. R. und Fletcher, J. R. (1987): Hormonal responses to graded surgical stress, *Arch Intern Med* 147 [7], Seite 1273-1278.

- [170] Perrot, D.; Bonneton, A.; Dechaud, H.; Motin, J. und Pugeat, M. (1993): Hypercortisolism in septic shock is not suppressible by dexamethasone infusion, *Crit Care Med* 21 [3], Seite 396-401.
- [171] Oelkers, W. (1996): Adrenal insufficiency, *N Engl J Med* 335 [16], Seite 1206-1212.
- [172] Bouachour, G.; Tirot, P.; Gouello, J. P.; Mathieu, E.; Vincent, J. F. und Alquier, P. (1995): Adrenocortical function during septic shock, *Intensive Care Med* 21 [1], Seite 57-62.
- [173] Rothwell, P. M.; Udawadia, Z. F. und Lawler, P. G. (1991): Cortisol response to corticotropin and survival in septic shock, *Lancet* 337, Seite 582-583.
- [174] Jurney, T. H.; Cockrell, J. L., Jr.; Lindberg, J. S.; Lamiell, J. M. und Wade, C. E. (1987): Spectrum of serum cortisol response to ACTH in ICU patients. Correlation with degree of illness and mortality, *Chest* 92, Seite 292-295.
- [175] Span, L. F.; Hermus, A. R.; Bartelink, A. K.; Hoitsma, A. J.; Gimbrere, J. S.; Smals, A. G. und Kloppenborg, P. W. (1992): Adrenocortical function: an indicator of severity of disease and survival in chronic critically ill patients, *Intensive Care Med* 18, Seite 93-96.
- [176] Jarek, M. J.; Legare, E. J.; McDermott, M. T.; Merenich, J. A. und Kollef, M. H. (1993): Endocrine profiles for outcome prediction from the intensive care unit, *Crit Care Med* 21 [4], Seite 543-550.
- [177] Matot, I. und Sprung, C. L. (1998): Corticosteroids in septic shock: Resurrection of the last rites?, *Crit Care Med* 26 [4], Seite 627-629.
- [178] Moran, J. L.; Chapman, M. J.; O'Fathartaigh, M. S.; Peisach, A. R.; Pannall, P. R. und Leppard, P. (1994): Hypocortisolaemia and adrenocortical responsiveness at onset of septic shock, *Intensive Care Med* 20 [7], Seite 489-495.
- [179] Streeten, D. H. (1999): What test for hypothalamic-pituitary-adrenocortical insufficiency?, *Lancet* 354 [9174], Seite 179-180.
- [180] Finlay, W. E. und McKee, J. I. (1982): Serum cortisol levels in severely stressed patients, *Lancet* 1, Seite 1414-1415.
- [181] McKee, J. I. und Finlay, W. E. (1983): Cortisol replacement in severely stressed patients, *Lancet* 1 [8322], Seite 484.
- [182] Sibbald, W. J.; Short, A.; Cohen, M. P. und Wilson, R. F. (1977): Variations in adrenocortical responsiveness during severe bacterial infections. Unrecognized adrenocortical insufficiency in severe bacterial infections, *Ann Surg* 186, Seite 29-33.
- [183] Annane, D.; Sebille, V.; Troche, G.; Raphael, J. C.; Gajdos, P. und Bellissant, E. (2000): A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin, *JAMA* 283 [8], Seite 1038-1045.
- [184] Briegel, J.; Schelling, G.; Haller, M.; Mraz, W.; Forst, H. und Peter, K. (1996): A comparison of the adrenocortical response during septic shock and after complete recovery, *Intensive Care Med* 22 [9], Seite 894-899.
- [185] Drucker, D. und McLaughlin, J. (1986): Adrenocortical dysfunction in acute medical illness, *Crit Care Med* 14, Seite 789-791.
- [186] Drucker, D. und Shandling, M. (1985): Variable adrenocortical function in acute medical illness, *Crit Care Med* 13 [6], Seite 477-479.
- [187] Zaloga, G. P. und Marik, P. (2001): Hypothalamic-pituitary-adrenal insufficiency, *Crit Care Clin* 17 [1], Seite 25-41.
- [188] Lamberts, S. W.; Bruining, H. A. und De Jong, F. H. (1997): Corticosteroid therapy in severe illness, *N Engl J Med* 337 [18], Seite 1285-1292.
- [189] Parker, L. N.; Levin, E. R. und Lifrak, E. T. (1985): Evidence for adrenocortical adaptation to severe illness, *J Clin Endocrinol Metab* 60, Seite 947-952.
- [190] Richards, M. L.; Caplan, R. H.; Wickus, G. G.; Lambert, P. J. und Kiskin, W. A. (1999): The rapid low-dose (1 microgram) cosyntropin test in the immediate postoperative period: results in elderly subjects after major abdominal surgery, *Surgery* 125 [4], Seite 431-440.
- [191] Schein, R. M.; Sprung, C. L.; Marcial, E.; Napolitano, L. und Chernow, B. (1990): Plasma cortisol levels in patients with septic shock, *Crit Care Med* 18, Seite 259-263.
- [192] Soni, A.; Pepper, G. M.; Wyrwinski, P. M.; Ramirez, N. E.; Simon, R.; Pina, T.; Gruenspan, H. und Vaca, C. E. (1995): Adrenal insufficiency occurring during septic shock: incidence, outcome, and relationship to peripheral cytokine levels, *Am J Med* 98 [3], Seite 266-271.

- [193] Spittler, A.; Winkler, S.; Gotzinger, P.; Oehler, R.; Willheim, M.; Tempfer, C.; Weigel, G.; Fugger, R.; Boltz Nitulescu, G. und Roth, E. (1995): Influence of glutamine on the phenotype and function of human monocytes, *Blood* 86, Seite 1564-1569.
- [194] Voerman, H. J.; Strack van Schijndel, R. J.; Groeneveld, A. B.; De Boer, H.; Nauta, J. P. und Thijs, L. G. (1992): Pulsatile hormone secretion during severe sepsis: accuracy of different blood sampling regimens, *Metabolism* 41 [9], Seite 934-940.
- [195] Barquist, E. und Kirton, O. (1997): Adrenal insufficiency in the surgical intensive care unit patient, *J Trauma* 42 [1], Seite 27-31.
- [196] Knox, J. B. (1993): Oxygen consumption-oxygen delivery dependency in adult respiratory distress syndrome, *New Horizons* 1 [3], Seite 381-387.
- [197] Kidess, A. I.; Caplan, R. H.; Reynertson, R. H.; Wickus, G. G. und Goodnough, D. E. (1993): Transient corticotropin deficiency in critical illness, *Mayo Clin Proc* 68 [5], Seite 435-441.
- [198] Bouachour, G.; Tirot, P.; Varache, N.; Gouello, J. P.; Harry, P. und Alquier, P. (1994): Hemodynamic changes in acute adrenal insufficiency, *Intensive Care Med* 20 [2], Seite 138-141.
- [199] Beishuizen, A.; Thijs, L. G. und Vermes, I. (2001): Patterns of corticosteroid-binding globulin and the free cortisol index during septic shock and multitrauma, *Intensive Care Med* 27 [10], Seite 1584-1591.
- [200] Hammond, G. L.; Smith, C. L.; Paterson, N. A. und Sibbald, W. J. (1990): A role for corticosteroid-binding globulin in delivery of cortisol to activated neutrophils, *J Clin Endocrinol Metab* 71, Seite 34-39.
- [201] Pugeat, M.; Bonneton, A.; Perrot, D.; Rocle-Nicolas, B.; Lejeune, H.; Grenot, C.; Dechaud, H.; Brebant, C.; Motin, J. und Cuilleron, C. Y. (1989): Decreased immunoreactivity and binding activity of corticosteroid-binding globulin in serum in septic shock, *Clin Chem* 35 [8], Seite 1675-1679.
- [202] Cooper, M. S.; Bujalska, I.; Rabbitt, E.; Walker, E. A.; Bland, R.; Sheppard, M. C.; Hewison, M. und Stewart, P. M. (2001): Modulation of 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase isozymes by proinflammatory cytokines in osteoblasts: an autocrine switch from glucocorticoid inactivation to activation, *J Bone Miner Res* 16 [6], Seite 1037-1044.
- [203] Franchimont, D.; Martens, H.; Hagelstein, M. T.; Louis, E.; Dewe, W.; Chrousos, G. P.; Belaiche, J. und Geenen, V. (1999): Tumor necrosis factor alpha decreases, and interleukin-10 increases, the sensitivity of human monocytes to dexamethasone: potential regulation of the glucocorticoid receptor, *J Clin Endocrinol Metab* 84 [8], Seite 2834-2839.
- [204] Klava, A.; Windsor, A.; Boylston, A. W.; Reynolds, J. V.; Ramsden, C. W. und Guillou, P. J. (1997): Monocyte activation after open and laparoscopic surgery, *Br J Surg* 84 [8], Seite 1152-1156.
- [205] Kam, J. C.; Szeffler, S. J.; Surs, W.; Sher, E. R. und Leung, D. Y. (1993): Combination IL-2 and IL-4 reduces glucocorticoid receptor-binding affinity and T cell response to glucocorticoids, *J Immunol* 151 [7], Seite 3460-3466.
- [206] Spahn, J. D.; Szeffler, S. J.; Surs, W.; Doherty, D. E.; Nimmagadda, S. R. und Leung, D. Y. (1996): A novel action of IL-13: induction of diminished monocyte glucocorticoid receptor-binding affinity, *J Immunol* 157 [6], Seite 2654-2659.
- [207] Pariente, C. M.; Pearce, B. D.; Pisell, T. L.; Sanchez, C. I.; Po, C.; Su, C. und Miller, A. H. (1999): The proinflammatory cytokine, interleukin-1 $\alpha$ , reduces glucocorticoid receptor translocation and function, *Endocrinology* 140 [9], Seite 4359-4366.
- [208] Liu, L. Y.; Sun, B.; Tian, Y.; Lu, B. Z. und Wang, J. (1993): Changes of pulmonary glucocorticoid receptor and phospholipase A2 in sheep with acute lung injury after high dose endotoxin infusion, *Am Rev Respir Dis* 148 [4 Pt 1], Seite 878-881.
- [209] Molijn, G. J.; Spek, J. J.; Van Uffelen, J. C.; De Jong, F. H.; Brinkmann, A. O.; Bruining, H. A.; Lamberts, S. W. und Koper, J. W. (1995): Differential adaptation of glucocorticoid sensitivity of peripheral blood mononuclear leukocytes in patients with sepsis or septic shock, *J Clin Endocrinol Metab* 80, Seite 1799-1803.
- [210] Molijn, G. J.; Koper, J. W.; Van Uffelen, C. J.; De Jong, F. H.; Brinkmann, A. O.; Bruining, H. A. und Lamberts, S. W. (1995): Temperature-induced down-regulation of the glucocorticoid receptor in peripheral blood mononuclear leukocyte in patients with sepsis or septic shock, *Clin Endocrinol (Oxf)* 43 [2], Seite 197-203.

- [211] Barnes, P. J.; Greening, A. P. und Crompton, G. K. (1995): Glucocorticoid resistance in asthma, *Am J Respir Crit Care Med* 152 [6 Pt 2], Seite S125-S140.
- [212] Webster, J. C.; Oakley, R. H.; Jewell, C. M. und Cidlowski, J. A. (2001): Proinflammatory cytokines regulate human glucocorticoid receptor gene expression and lead to the accumulation of the dominant negative beta isoform: a mechanism for the generation of glucocorticoid resistance, *Proc Natl Acad Sci USA* 98 [12], Seite 6865-6870.
- [213] Brogan, I. J.; Murray, I. A.; Cerillo, G.; Needham, M.; White, A. und Davis, J. R. (1999): Interaction of glucocorticoid receptor isoforms with transcription factors AP-1 and NF-kappaB: lack of effect of glucocorticoid receptor beta, *Mol Cell Endocrinol* 157 [1-2], Seite 95-104.
- [214] Leung, D. Y.; Hamid, Q.; Vottero, A.; Szefer, S. J.; Surs, W.; Minshall, E.; Chrousos, G. P. und Klemm, D. J. (1997): Association of glucocorticoid insensitivity with increased expression of glucocorticoid receptor beta, *J Exp Med* 186 [9], Seite 1567-1574.
- [215] Bamberger, C. M.; Bamberger, A. M.; De Castro, M. und Chrousos, G. P. (1995): Glucocorticoid receptor beta, a potential endogenous inhibitor of glucocorticoid action in humans, *J Clin Invest* 95 [6], Seite 2435-2441.
- [216] Catalano, R. D.; Parameswaran, V.; Ramachandran, J. und Trunkey, D. D. (1984): Mechanisms of adrenocortical depression during *Escherichia coli* shock, *Arch Surg* 119 [2], Seite 145-150.
- [217] Keri, G.; Parameswaran, V.; Trunkey, D. D. und Ramachandran, J. (1981): Effects of septic shock plasma on adrenocortical cell function, *Life Sci* 28 [17], Seite 1917-1923.
- [218] Jaattela, M.; Ilvesmaki, V.; Voutilainen, R.; Stenman, U. H. und Saksela, E. (1991): Tumor necrosis factor as a potent inhibitor of adrenocorticotropin- induced cortisol production and steroidogenic P450 enzyme gene expression in cultured human fetal adrenal cells, *Endocrinology* 128 [1], Seite 623-629.
- [219] Gaillard, R. C.; Turnill, D.; Sappino, P. und Müller, A. F. (1990): Tumor necrosis factor alpha inhibits the hormonal response of the pituitary gland to hypothalamic releasing factors, *Endocrinology* 127 [1], Seite 101-106.
- [220] Tominaga, T.; Fukata, J.; Hayashi, Y.; Satoh, Y.; Fuse, N.; Segawa, H.; Ebisui, O.; Nakai, Y.; Osamura, Y. und Imura, H. (1992): Distribution and characterization of immunoreactive corticostatin in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, *Endocrinology* 130 [3], Seite 1593-1598.
- [221] Marik, P. E. und Zaloga, G. P. (2003): Adrenal insufficiency during septic shock, *Crit Care Med* 31 [1], Seite 141-145.
- [222] Rivers, E. P.; Gaspari, M.; Saad, G. A.; Mlynarek, M.; Fath, J.; Horst, H. M. und Wortsman, J. (2001): Adrenal insufficiency in high-risk surgical ICU patients, *Chest* 119 [3], Seite 889-896.
- [223] Marik, P. E. und Zaloga, G. (2000): Prognostic value of cortisol response in septic shock, *JAMA* 284 [3], Seite 308-309.
- [224] Marik, P. E. und Zaloga, G. P. (2002): Adrenal insufficiency in the critically ill: a new look at an old problem, *Chest* 122 [5], Seite 1784-1796.
- [225] Oppert, M.; Reinicke, A.; Gräf, K. J.; Barckow, D.; Frei, U. und Eckardt, K. U. (2000): Plasma cortisol levels before and during "low-dose" hydrocortisone therapy and their relationship to hemodynamic improvement in patients with septic shock, *Intensive Care Med* 26, Seite 1747-1755.
- [226] Dökmets, H. S.; Colak, R.; Kelestimur, F.; Selcuklu, A.; Unluhizarci, K. und Bayram, F. (2000): A comparison between the 1-microg adrenocorticotropin (ACTH) test, the short ACTH (250 microg) test, and the insulin tolerance test in the assessment of hypothalamo-pituitary-adrenal axis immediately after pituitary surgery, *J Clin Endocrinol Metab* 85 [10], Seite 3713-3719.
- [227] Zarkovic, M.; Ciric, J.; Stojanovic, M.; Penezic, Z.; Trbojevic, B.; Drezgic, M. und Nesovic, M. (1999): Optimizing the diagnostic criteria for standard (250-microg) and low dose (1-microg) adrenocorticotropin tests in the assessment of adrenal function, *J Clin Endocrinol Metab* 84 [9], Seite 3170-3173.
- [228] Siraux, V.; De Backer, D.; Melot, C.; Yalavatti, G. S.; Gervy, C.; Mockel, J. und Vincent, J. L. (2002): High vers. low dose ACTH stimulation tests to assess adrenal function in patients with septic shock (abstract), *Intensive Care Med* 28 [Suppl1], Seite S75.

- [229] Mayenknecht, J.; Diederich, S.; Bahr, V.; Plockinger, U. und Oelkers, W. (1998): Comparison of low and high dose corticotropin stimulation tests in patients with pituitary disease, *J Clin Endocrinol Metab* 83 [5], Seite 1558-1562.
- [230] Siraux, V.; De Backer, D.; Yalavatti, G. S.; Melot, C.; Gervy, C.; Mockel, J. und Vincent, J. L. (2002): Methodologic aspects of low and standard dose ACTH stimulation tests in patients with septic shock (abstract), *Intensive Care Med* 28 [Suppl.1], Seite S75.
- [231] Tunn, S.; Pappert, G.; Willnow, P. und Krieg, M. (1990): Multicentre evaluation of an enzyme-immunoassay for cortisol determination, *J Clin Chem Clin Biochem.* 28 [12], Seite 929-935.
- [232] Vale, W.; Rivier, C.; Brown, M. R.; Spiess, J.; Koob, G.; Swanson, L.; Bilezikjian, L.; Bloom, F. und Rivier, J. (1983): Chemical and biological characterization of corticotropin releasing factor, *Recent Prog Horm Res* 39, Seite 245-270.
- [233] Sambhi, M. P.; Weil, M. H. und Udhoji, V. N. (1962): Pressor responses to norepinephrine in humans before and after corticosteroids, *Am J Physiol* 203 [5], Seite 961-963.
- [234] Grünfeld, J. P. und Eloy, L. (1988): Role of glucocorticoids in blood pressure regulation, *Kidney Int* 25, Seite S49-S51.
- [235] Kalsner, S. (1969): Steroid potentiation of responses to sympathomimetic amines in aortic strips, *Br J Pharmacol* 36 [3], Seite 582-593.
- [236] Kalsner, S. (1969): Mechanism of hydrocortisone potentiation of responses to epinephrine and norepinephrine in rabbit aorta, *Circ Res* 24 [3], Seite 383-395.
- [237] Sambhi, M. P.; Weil, M. H. und Udhoji, V. N. (1965): Acute pharmacological effects of glucocorticoids; cardiac output and related hemodynamic changes in normal subjects and patients with shock, *Circulation* 31, Seite 523-530.
- [238] Scott, B. A.; Lawrence, B.; Nguyen, H. H. und Meyer, W. J., III (1987): Aldosterone and dexamethasone binding in human arterial smooth muscle cells, *J Hypertens* 5 [6], Seite 739-744.
- [239] Ullian, M. E. (1999): The role of corticosteroids in the regulation of vascular tone, *Cardiovasc Res* 41 [1], Seite 55-64.
- [240] Fritz, I und Levine, R (1951): Action of adrenal cortical steroids and norepinephrine on vascular responses of stress in adrenalectomized rats, *Am J Physiol* 165, Seite 456-465.
- [241] Kadowitz, P. J. und Yard, A. C. (1971): Influence of hydrocortisone on cardiovascular responses to epinephrine, *Eur J Pharmacol* 13 [3], Seite 281-286.
- [242] Yard, A. C. und Kadowitz, P. J. (1972): Studies on the mechanism of hydrocortisone potentiation of vasoconstrictor responses to epinephrine in the anesthetized animal, *Eur J Pharmacol* 20 [1], Seite 1-9.
- [243] Reis, D. J. (1960): Potentiation of the vasoconstrictor action of topical norepinephrine on the human bulbar conjunctival vessels after topical application of certain adrenocortical hormones, *J Clin Endocrinol Metab* 20, Seite 446-456.
- [244] Kurland, G. S. und Freedberg, A. S. (1951): The potentiating effect of ACTH and of cortisone on pressor response to intravenous infusion of L-norepinephrine, *Proc Soc Exp Biol Med* 78, Seite 28-31.
- [245] Whitworth, J. A.; Connell, J. M.; Lever, A. F. und Fraser, R. (1986): Pressor responsiveness in steroid-induced hypertension in man, *Clin Exp Pharmacol Physiol* 13 [4], Seite 353-358.
- [246] Pirpiris, M.; Sudhir, K.; Yeung, S.; Jennings, G. und Whitworth, J. A. (1992): Pressor responsiveness in corticosteroid-induced hypertension in humans, *Hypertension* 19 [6 Pt 1], Seite 567-574.
- [247] Takeda, Y.; Miyamori, I.; Iki, K.; Inaba, S.; Furukawa, K.; Hatakeyama, H.; Yoneda, T. und Takeda, R. (1996): Endogenous renal 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase inhibitory factors in patients with low-renin essential hypertension, *Hypertension* 27 [2], Seite 197-201.
- [248] Walker, B. R.; Best, R.; Shackleton, C. H.; Padfield, P. L. und Edwards, C. R. (1996): Increased vasoconstrictor sensitivity to glucocorticoids in essential hypertension, *Hypertension* 27 [2], Seite 190-196.
- [249] Walker, B. R. und Williams, B. C. (1992): Corticosteroids and vascular tone: mapping the messenger maze, *Clin Sci (Colch)* 82 [6], Seite 597-605.



- [250] Teelucksingh, S.; Mackie, A. D.; Burt, D.; McIntyre, M. A.; Brett, L. und Edwards, C. R. (1990): Potentiation of hydrocortisone activity in skin by glycyrrhetic acid, *Lancet* 335 [8697], Seite 1060-1063.
- [251] Funder, J. W.; Pearce, P. T.; Smith, R. und Smith, A. I. (1988): Mineralocorticoid action: target tissue specificity is enzyme, not receptor, mediated, *Science* 242 [4878], Seite 583-585.
- [252] Berecek, K. H. und Bohr, D. F. (1978): Whole body vascular reactivity during the development of deoxycorticosterone acetate hypertension in the pig, *Circ Res* 42 [6], Seite 764-771.
- [253] Couture, R. und Regoli, D. (1980): Vascular reactivity to angiotensin and noradrenaline in rats maintained on a sodium free diet or made hypertensive with desoxycorticosterone acetate and salt (DOCA/salt), *Clin Exp Hypertens* 2 [1], Seite 25-43.
- [254] Beilin, L. J.; Wade, D. N.; Honour, A. J. und Cole, T. J. (1970): Vascular hyper-reactivity with sodium loading and with desoxycorticosterone induced hypertension in the rat, *Clin Sci* 39 [6], Seite 793-810.
- [255] Bockman, C. S.; Jeffries, W. B.; Pettinger, W. A. und Abel, P. W. (1992): Reduced contractile sensitivity and vasopressin receptor affinity in DOCA-salt hypertension, *Am J Physiol* 262 [6 Pt 2], Seite H1752-H1758.
- [256] Monney, M.; Schlegel, P. A. und Brunner, H. R. (1983): Influence of sodium diet and deoxycorticosterone on the response to norepinephrine, lysine-vasopressin and angiotensin II of isolated perfused rat mesenteric arteries, *Clin Exp Hypertens* 5 [10], Seite 1735-1747.
- [257] Murasawa, S.; Matsubara, H.; Kizima, K.; Maruyama, K.; Mori, Y. und Inada, M. (1995): Glucocorticoids regulate V1a vasopressin receptor expression by increasing mRNA stability in vascular smooth muscle cells, *Hypertension* 26 [4], Seite 665-669.
- [258] Burrell, L. M.; Phillips, P. A.; Stephenson, J. M.; Risvanis, J.; Rolls, K. A. und Johnston, C. I. (1994): Blood pressure-lowering effect of an orally active vasopressin V1 receptor antagonist in mineralocorticoid hypertension in the rat, *Hypertension* 23 [6 Pt 1], Seite 737-743.
- [259] Perry, P. A. und Webb, R. C. (1988): Sensitivity and adrenoceptor affinity in the mesenteric artery of the deoxycorticosterone acetate hypertensive rat, *Can J Physiol Pharmacol* 66 [8], Seite 1095-1099.
- [260] Storm, D. S. und Webb, R. C. (1992): Alpha-adrenergic receptors and  $45\text{Ca}^{2+}$  efflux in arteries from deoxycorticosterone acetate hypertensive rats, *Hypertension* 19 [6 Pt 2], Seite 734-738.
- [261] Meggs, L. G.; Stitzel, R.; Ben Ari, J.; Chander, P.; Gammon, D.; Goodman, A. I. und Head, R. (1988): Upregulation of the vascular alpha-1 receptor in malignant DOCA-salt hypertension, *Clin Exp Hypertens* 10 [2], Seite 229-247.
- [262] Eid, H. und De Champlain, J. (1988): Increased inositol monophosphate production in cardiovascular tissues of DOCA-salt hypertensive rats, *Hypertension* 12 [2], Seite 122-128.
- [263] Haigh, R. M. und Jones, C. T. (1990): Effect of glucocorticoids on alpha 1-adrenergic receptor binding in rat vascular smooth muscle, *J Mol Endocrinol* 5 [1], Seite 41-48.
- [264] Sakaue, M. und Hoffman, B. B. (1991): Glucocorticoids induce transcription and expression of the alpha 1B adrenergic receptor gene in DTT1 MF-2 smooth muscle cells, *J Clin Invest* 88 [2], Seite 385-389.
- [265] Schiffrin, E. L.; Gutkowska, J. und Genest, J. (1984): Effect of angiotensin II and deoxycorticosterone infusion on vascular angiotensin II receptors in rats, *Am J Physiol* 246 [4 Pt 2], Seite H608-H614.
- [266] Schiffrin, E. L.; Franks, D. J. und Gutkowska, J. (1985): Effect of aldosterone on vascular angiotensin II receptors in the rat, *Can J Physiol Pharmacol* 63 [12], Seite 1522-1527.
- [267] Ullian, M. E. und Fine, J. J. (1994): Mechanisms of enhanced angiotensin II-stimulated signal transduction in vascular smooth muscle by aldosterone, *J Cell Physiol* 161 [2], Seite 201-208.
- [268] Ullian, M. E.; Walsh, L. G. und Morinelli, T. A. (1996): Potentiation of angiotensin II action by corticosteroids in vascular tissue, *Cardiovasc Res* 32 [2], Seite 266-273.

- [269] Sato, A.; Suzuki, H.; Murakami, M.; Nakazato, Y.; Iwaita, Y. und Saruta, T. (1994): Glucocorticoid increases angiotensin II type 1 receptor and its gene expression, *Hypertension* 23 [1], Seite 25-30.
- [270] Murphy, T. J.; Alexander, R. W.; Griendling, K. K.; Runge, M. S. und Bernstein, K. E. (1991): Isolation of a cDNA encoding the vascular type-1 angiotensin II receptor, *Nature* 351 [6323], Seite 233-236.
- [271] Nguyen, P. V.; Parent, A.; Deng, L. Y.; Fluckiger, J. P.; Thibault, G. und Schiffrin, E. L. (1992): Endothelin vascular receptors and responses in deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats, *Hypertension* 19 [2 Suppl], Seite II98-104.
- [272] Fluckiger, J. P.; Nguyen, P. V.; Li, G.; Yang, X. P. und Schiffrin, E. L. (1992): Calcium, phosphoinositide, and 1,2-diacylglycerol responses of blood vessels of deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats to endothelin-1, *Hypertension* 19 [6 Pt 2], Seite 743-748.
- [273] Wurtman, R. J. und Axelrod, J. (1966): Control of enzymatic synthesis of adrenaline in the adrenal medulla by adrenal cortical steroids, *J Biol Chem* 241 [10], Seite 2301-2305.
- [274] Gibson, A. (1981): The influence of endocrine hormones on the autonomic nervous system, *J Auton Pharmacol* 1 [4], Seite 331-358.
- [275] Dailey, J. W. und Westfall, T. C. (1978): Effects of adrenalectomy and adrenal steroids on norepinephrine synthesis and monamine oxidase activity, *Eur J Pharmacol* 48 [4], Seite 383-391.
- [276] Kennedy, B. und Ziegler, M. G. (1991): Cardiac epinephrine synthesis. Regulation by a glucocorticoid, *Circulation* 84 [2], Seite 891-895.
- [277] Besse, J. C. und Bass, A. D. (1966): Potentiation by hydrocortisone of responses to catecholamines in vascular smooth muscle, *J Pharmacol Exp Ther* 154 [2], Seite 224-238.
- [278] Longhurst, P. A.; Rice, P. J.; Taylor, D. A. und Fleming, W. W. (1988): Sensitivity of caudal arteries and the mesenteric vascular bed to norepinephrine in DOCA-salt hypertension, *Hypertension* 12 [2], Seite 133-142.
- [279] Kalinyak, J. E. und Perlman, A. J. (1987): Tissue-specific regulation of angiotensinogen mRNA accumulation by dexamethasone, *J Biol Chem* 262 [1], Seite 460-464.
- [280] Sim, M. K. und Chan, C. S. (1992): Effect of experimentally-induced hypertension on angiotensin converting enzyme activity in the aortic endothelium and smooth muscle cum adventitia of the Sprague Dawley rat, *Life Sci* 50 [23], Seite 1821-1825.
- [281] Lockette, W.; Otsuka, Y. und Carretero, O. (1986): The loss of endothelium-dependent vascular relaxation in hypertension, *Hypertension* 8 [6 Pt 2], Seite II61-II66.
- [282] Haigh, R. M.; Jones, C. T. und Milligan, G. (1990): Glucocorticoids regulate the amount of G proteins in rat aorta, *J Mol Endocrinol* 5 [2], Seite 185-188.
- [283] Turla, M. B. und Webb, R. C. (1991): Vascular responsiveness to protein kinase C activators in mineralocorticoid-hypertensive rats, *J Hypertens* 9 [3], Seite 209-215.
- [284] Schiffrin, E. L.; Lariviere, R.; Li, J. S.; Sventek, P. und Touyz, R. M. (1995): Deoxycorticosterone acetate plus salt induces overexpression of vascular endothelin-1 and severe vascular hypertrophy in spontaneously hypertensive rats, *Hypertension* 25 [4 Pt 2], Seite 769-773.
- [285] Kanse, S. M.; Takahashi, K.; Warren, J. B.; Gbatei, M. und Bloom, S. R. (1991): Glucocorticoids induce endothelin release from vascular smooth muscle cells but not endothelial cells, *Eur J Pharmacol* 199 [1], Seite 99-101.
- [286] Handa, M.; Kondo, K.; Suzuki, H. und Saruta, T. (1984): Dexamethasone hypertension in rats: role of prostaglandins and pressor sensitivity to norepinephrine, *Hypertension* 6 [2 Pt 1], Seite 236-241.
- [287] Axelrod, L. (1983): Inhibition of prostacyclin production mediates permissive effect of glucocorticoids on vascular tone. Perturbations of this mechanism contribute to pathogenesis of Cushing's syndrome and Addison's disease, *Lancet* 1 [8330], Seite 904-906.
- [288] Ikeda, U.; Kanbe, T.; Nakayama, I.; Kawahara, Y.; Yokoyama, M. und Shimada, K. (1995): Aldosterone inhibits nitric oxide synthesis in rat vascular smooth muscle cells induced by interleukin-1 beta, *Eur J Pharmacol* 290 [2], Seite 69-73.
- [289] Niwa, M.; Tsutsumishita, Y.; Kawai, Y.; Takahara, H.; Nakamura, N.; Futaki, S.; Takaishi, Y.; Kondoh, W. und Moritoki, H. (1996): Suppression of inducible nitric oxide

synthase mRNA expression by tryptone A, *Biochem Biophys Res Commun* 224 [2], Seite 579-585.

[290] Wileman, S. M.; Mann, G. E. und Baydoun, A. R. (1995): Induction of L-arginine transport and nitric oxide synthase in vascular smooth muscle cells: synergistic actions of pro-inflammatory cytokines and bacterial lipopolysaccharide, *Br J Pharmacol* 116 [8], Seite 3243-3250.

[291] Hayashi, T.; Nakai, T. und Miyabo, S. (1991): Glucocorticoids increase  $\text{Ca}^{2+}$  uptake and  $[^3\text{H}]$ dihydropyridine binding in A7r5 vascular smooth muscle cells, *Am J Physiol* 261 [1 Pt 1], Seite C106-C114.

[292] Kornel, L.; Prancan, A. V.; Kanamarlapudi, N.; Hynes, J. und Kuzianik, E. (1995): Study on the mechanisms of glucocorticoid-induced hypertension: glucocorticoids increase transmembrane  $\text{Ca}^{2+}$  influx in vascular smooth muscle in vivo, *Endocr Res* 21 [1-2], Seite 203-210.

[293] Muto, S.; Nemoto, J.; Ohtaka, A.; Watanabe, Y.; Yamaki, M.; Kawakami, K.; Nagano, K. und Asano, Y. (1996): Differential regulation of  $\text{Na}^{+}$ - $\text{K}^{+}$ -ATPase gene expression by corticosteroids in vascular smooth muscle cells, *Am J Physiol* 270 [3 Pt 1], Seite C731-C739.

[294] Kornel, L. und Smoszna-Konaszewska, B. (1995): Aldosterone (ALDO) increases transmembrane influx of  $\text{Na}^{+}$  in vascular smooth muscle (VSM) cells through increased synthesis of  $\text{Na}^{+}$  channels, *Steroids* 60 [1], Seite 114-119.

[295] Kornel, L.; Nelson, W. A.; Manisundaram, B.; Chigurupati, R. und Hayashi, T. (1993): Mechanism of the effects of glucocorticoids and mineralocorticoids on vascular smooth muscle contractility, *Steroids* 58 [12], Seite 580-587.

[296] Davis, J. P.; Chipperfield, A. R. und Harper, A. A. (1993): Accumulation of intracellular chloride by ( $\text{Na}^{+}$ - $\text{K}^{+}$ - $\text{Cl}^{-}$ ) co-transport in rat arterial smooth muscle is enhanced in deoxycorticosterone acetate (DOCA)/salt hypertension, *J Mol Cell Cardiol* 25 [3], Seite 233-237.

[297] Lösel, R. M.; Feuring, M.; Falkenstein, E. und Wehling, M. (2002): Nongenomic effects of aldosterone: cellular aspects and clinical implications, *Steroids* 67 [6], Seite 493-498.

[298] Christ, M.; Douwes, K.; Eisen, C.; Bechtner, G.; Theisen, K. und Wehling, M. (1995): Rapid effects of aldosterone on sodium transport in vascular smooth muscle cells, *Hypertension* 25 [1], Seite 117-123.

[299] Christ, M.; Meyer, C.; Sippel, K. und Wehling, M. (1995): Rapid aldosterone signaling in vascular smooth muscle cells: involvement of phospholipase C, diacylglycerol and protein kinase C  $\alpha$ , *Biochem Biophys Res Commun* 213 [1], Seite 123-129.

[300] Wehling, M.; Neylon, C. B.; Fullerton, M.; Bobik, A. und Funder, J. W. (1995): Nongenomic effects of aldosterone on intracellular  $\text{Ca}^{2+}$  in vascular smooth muscle cells, *Circ Res* 76 [6], Seite 973-979.

[301] Wehling, M.; Spes, C. H.; Win, N.; Janson, C. P.; Schmidt, B. M.; Theisen, K. und Christ, M. (1998): Rapid cardiovascular action of aldosterone in man, *J Clin Endocrinol Metab* 83 [10], Seite 3517-3522.

[302] Buttgerit, F. und Scheffold, A. (2002): Rapid glucocorticoid effects on immune cells, *Steroids* 67 [6], Seite 529-534.

[303] Yagil, Y. und Krakoff, L. R. (1988): The differential effect of aldosterone and dexamethasone on pressor responses in adrenalectomized rats, *Hypertension* 11 [2], Seite 174-178.

[304] Provencher, P. H.; Saltis, J. und Funder, J. W. (1995): Glucocorticoids but not mineralocorticoids modulate endothelin-1 and angiotensin II binding in SHR vascular smooth muscle cells, *J Steroid Biochem Mol Biol* 52 [3], Seite 219-225.

[305] Morrow, L. E.; McClellan, J. L.; Conn, C. A. und Kluger, M. J. (1993): Glucocorticoids alter fever and IL-6 responses to psychological stress and to lipopolysaccharide, *Am J Physiol* 264 [5 Pt 2], Seite R1010-R1016.

[306] Gerrard, T. L.; Cupps, T. R.; Jurgensen, C. H. und Fauci, A. S. (1984): Hydrocortisone-mediated inhibition of monocyte antigen presentation: dissociation of inhibitory effect and expression of DR antigens, *Cell Immunol* 85 [2], Seite 330-339.

[307] Geiger, T.; Arnold, J.; Rordorf, C.; Henn, R. und Vosbeck, K. (1993): Interferon-gamma overcomes the glucocorticoid-mediated and the interleukin-4-mediated inhibition of

interleukin-1 beta synthesis in human monocytes, *Lymphokine Cytokine Res* 12 [5], Seite 271-278.

[308] Franchimont, D.; Louis, E.; Dewe, W.; Martens, H.; Vrindts-Gevaert, Y.; De Groote, D.; Belaiche, J. und Geenen, V. (1998): Effects of dexamethasone on the profile of cytokine secretion in human whole blood cell cultures, *Regul Pept* 73 [1], Seite 59-65.

[309] Almawi, W. Y.; Lipman, M. L.; Stevens, A. C.; Zanker, B.; Hadro, E. T. und Strom, T. B. (1991): Abrogation of glucocorticoid-mediated inhibition of T cell proliferation by the synergistic action of IL-1, IL-6, and IFN- gamma, *J Immunol* 146 [10], Seite 3523-3527.

[310] Fessler, B. J.; Paliogianni, F.; Hama, N.; Balow, J. E. und Boumpas, D. T. (1996): Glucocorticoids modulate CD28 mediated pathways for interleukin 2 production in human T cells: evidence for posttranscriptional regulation, *Transplantation* 62 [8], Seite 1113-1118.

[311] Byron, K. A.; Varigos, G. und Wootton, A. (1992): Hydrocortisone inhibition of human interleukin-4, *Immunology* 77 [4], Seite 624-626.

[312] Wu, C. Y.; Fargeas, C.; Nakajima, T. und Delespesse, G. (1991): Glucocorticoids suppress the production of interleukin 4 by human lymphocytes, *Eur J Immunol* 21 [10], Seite 2645-2647.

[313] Standiford, T. J.; Kunkel, S. L.; Rolfe, M. W.; Evanoff, H. L.; Allen, R. M. und Strieter, R. M. (1992): Regulation of human alveolar macrophage- and blood monocyte-derived interleukin-8 by prostaglandin E2 and dexamethasone, *Am J Respir Cell Mol Biol* 6 [1], Seite 75-81.

[314] Brattsand, R. und Linden, M. (1996): Cytokine modulation by glucocorticoids: mechanisms and actions in cellular studies, *Aliment Pharmacol Ther* 10 Suppl 2, Seite 81-90.

[315] Larsson, S.; Lofdahl, C. G. und Linden, M. (1999): IL-2 and IL-4 counteract budesonide inhibition of GM-CSF and IL-10, but not of IL-8, IL-12 or TNF-alpha production by human mononuclear blood cells, *Br J Pharmacol* 127 [4], Seite 980-986.

[316] Hasko, G. und Szabo, C. (1999): IL-12 as a therapeutic target for pharmacological modulation in immune-mediated and inflammatory diseases: regulation of T helper 1/T helper 2 responses, *Br J Pharmacol* 127 [6], Seite 1295-1304.

[317] Kubin, M.; Chow, J. M. und Trinchieri, G. (1994): Differential regulation of interleukin-12 (IL-12), tumor necrosis factor alpha, and IL-1 beta production in human myeloid leukemia cell lines and peripheral blood mononuclear cells, *Blood* 83, Seite 1847-1855.

[318] Vieira, P. L.; Kalinski, P.; Wierenga, E. A.; Kapsenberg, M. L. und De Jong, E. C. (1998): Glucocorticoids inhibit bioactive IL-12p70 production by in vitro-generated human dendritic cells without affecting their T cell stimulatory potential, *J Immunol* 161 [10], Seite 5245-5251.

[319] Visser, J.; Van Boxel-Dezaire, A.; Methorst, D.; Brunt, T.; De Jong, F. H. und Nagelkerken, L. (1998): Differential regulation of interleukin-10 (IL-10) and IL-12 by glucocorticoids in vitro, *Blood* 91 [11], Seite 4255-4264.

[320] Brown, E. A.; Dare, H. A.; Marsh, C. B. und Wewers, M. D. (1996): The combination of endotoxin and dexamethasone induces type II interleukin 1 receptor (IL-1r II) in monocytes: a comparison to interleukin 1 beta (IL-1 beta) and interleukin 1 receptor antagonist (IL-1ra), *Cytokine* 8 [11], Seite 828-836.

[321] Berkman, N.; Robichaud, A.; Krishnan, V. L.; Roesems, G.; Robbins, R.; Jose, P. J.; Barnes, P. J. und Chung, K. F. (1996): Expression of RANTES in human airway epithelial cells: effect of corticosteroids and interleukin-4, -10 and -13, *Immunology* 87 [4], Seite 599-603.

[322] De Vera, M. E.; Taylor, B. S.; Wang, Q.; Shapiro, R. A.; Billiar, T. R. und Geller, D. A. (1997): Dexamethasone suppresses iNOS gene expression by upregulating I- kappa B alpha and inhibiting NF-kappa B, *Am J Physiol* 273, Seite G1290-G1296.

[323] Daynes, R. A. und Araneo, B. A. (1989): Contrasting effects of glucocorticoids on the capacity of T cells to produce the growth factors interleukin 2 and interleukin 4, *Eur J Immunol* 19 [12], Seite 2319-2325.

[324] Watanabe, Y.; Lee, S. und Allison, A. C. (1990): Control of the expression of a class II major histocompatibility gene (HLA-DR) in various human cell types: down-regulation by IL-1 but not by IL-6, prostaglandin E2, or glucocorticoids, *Scand J Immunol* 32 [6], Seite 601-609.

- [325] Shen, L.; Guyre, P. M.; Ball, E. D. und Fanger, M. W. (1986): Glucocorticoid enhances gamma interferon effects on human monocyte antigen expression and ADCC, *Clin Exp Immunol* 65 [2], Seite 387-395.
- [326] Sadeghi, R.; Hawrylowicz, C. M.; Chernajovsky, Y. und Feldmann, M. (1992): Synergism of glucocorticoids with granulocyte macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) but not interferon gamma (IFN-gamma) or interleukin-4 (IL-4) on induction of HLA class II expression on human monocytes, *Cytokine* 4 [4], Seite 287-297.
- [327] Van der Poll, T.; Barber, A. E.; Coyle, S. M. und Lowry, S. F. (1996): Hypercortisolemia increases plasma interleukin-10 concentrations during human endotoxemia--a clinical research center study, *J Clin Endocrinol Metab* 81 [10], Seite 3604-3606.
- [328] Verhoef, C. M.; Van Roon, J. A.; Vianen, M. E.; Lefeber, F. P. und Bijlsma, J. W. (1999): The immune suppressive effect of dexamethasone in rheumatoid arthritis is accompanied by upregulation of interleukin 10 and by differential changes in interferon gamma and interleukin 4 production, *Ann Rheum Dis* 58 [1], Seite 49-54.
- [329] Richards, D. F.; Fernandez, M.; Caulfield, J. und Hawrylowicz, C. M. (2000): Glucocorticoids drive human CD8(+) T cell differentiation towards a phenotype with high IL-10 and reduced IL-4, IL-5 and IL-13 production, *Eur J Immunol* 30 [8], Seite 2344-2354.
- [330] Marchant, A.; Amraoui, Z.; Gueydan, C.; Bruyns, C.; Le Moine, O.; Vandenabeele, P.; Fiers, W.; Buurman, W. A. und Goldman, M. (1996): Methylprednisolone differentially regulates IL-10 and tumour necrosis factor (TNF) production during murine endotoxaemia, *Clin Exp Immunol* 106 [1], Seite 91-96.
- [331] Schuld, A.; Kraus, T.; Haack, M.; Hinze-Selch, D.; Zobel, A. W.; Holsboer, F. und Pollmacher, T. (2001): Effects of dexamethasone on cytokine plasma levels and white blood cell counts in depressed patients, *Psychoneuroendocrinology* 26 [1], Seite 65-76.
- [332] Brinkmann, V. und Kristofic, C. (1995): Regulation by corticosteroids of Th1 and Th2 cytokine production in human CD4+ effector T cells generated from CD45RO- and CD45RO+ subsets, *J Immunol* 155 [7], Seite 3322-3328.
- [333] Franchimont, D.; Galon, J.; Gadina, M.; Visconti, R.; Zhou, Y.; Aringer, M.; Frucht, D. M.; Chrousos, G. P. und O'Shea, J. J. (2000): Inhibition of Th1 immune response by glucocorticoids: dexamethasone selectively inhibits IL-12-induced Stat4 phosphorylation in T lymphocytes, *J Immunol* 164 [4], Seite 1768-1774.
- [334] Ramirez, F. (1998): Glucocorticoids induce a Th2 response in vitro, *Dev.Immunol* 6 [3-4], Seite 233-243.
- [335] Jefferies, W. M. (1994): Mild adrenocortical deficiency, chronic allergies, autoimmune disorders and the chronic fatigue syndrome: a continuation of the cortisone story, *Med Hypotheses* 42 [3], Seite 183-189.
- [336] Cupps, T. R.; Gerrard, T. L.; Falkoff, R. J.; Whalen, G. und Fauci, A. S. (1985): Effects of in vitro corticosteroids on B cell activation, proliferation, and differentiation, *J Clin Invest* 75 [2], Seite 754-761.
- [337] Akahoshi, T.; Oppenheim, J. J. und Matsushima, K. (1988): Induction of high-affinity interleukin 1 receptor on human peripheral blood lymphocytes by glucocorticoid hormones, *J Exp Med* 167 [3], Seite 924-936.
- [338] Wiegers, G. J.; Labeur, M. S.; Stec, I. E.; Klinkert, W. E.; Holsboer, F. und Reul, J. M. (1995): Glucocorticoids accelerate anti-T cell receptor-induced T cell growth, *J Immunol* 155 [4], Seite 1893-1902.
- [339] Wilckens, T. und De Rijk, R. (1997): Glucocorticoids and immune function: unknown dimensions and new frontiers, *Immunol Today* 18 [9], Seite 418-424.
- [340] Wiegers, G. J.; Croiset, G.; Reul, J. M.; Holsboer, F. und De Jong, F. H. (1993): Differential effects of corticosteroids on rat peripheral blood T-lymphocyte mitogenesis in vivo and in vitro, *Am J Physiol* 265 [6 Pt 1], Seite E825-E830.
- [341] Wiegers, G. J.; Reul, J. M.; Holsboer, F. und De Jong, F. H. (1994): Enhancement of rat splenic lymphocyte mitogenesis after short term preexposure to corticosteroids in vitro, *Endocrinology* 135 [6], Seite 2351-2357.
- [342] Barber, A. E.; Coyle, S. M.; Marano, M. A.; Fischer, E.; Calvano, S. E.; Fong, Y.; Moldawer, L. L. und Lowry, S. F. (1993): Glucocorticoid therapy alters hormonal and cytokine responses to endotoxin in man, *J Immunol* 150 [5], Seite 1999-2006.

- [343] Calandra, T. und Bucala, R. (1997): Macrophage migration inhibitory factor (MIF): a glucocorticoid counter-regulator within the immune system, *Crit Rev Immunol* 17 [1], Seite 77-88.
- [344] Briegel, J.; Forst, H.; Hellinger, H. und Haller, M. (1991): Contribution of cortisol deficiency to septic shock, *Lancet* 338, Seite 507-508.
- [345] Schneider, A. J. und Voerman, H. J. (1991): Abrupt hemodynamic improvement in late septic shock with physiological doses of glucocorticoids, *Intensive Care Med* 17, Seite 436-437.
- [346] Bollaert, P. E.; Charpentier, C.; Levy, B.; Debouverie, M.; Audibert, G. und Larcan, A. (1998): Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone, *Crit Care Med* 26 [4], Seite 645-650.
- [347] Briegel, J.; Forst, H.; Haller, M.; Schelling, G.; Kilger, E.; Kuprat, G.; Hemmer, B.; Hummel, T.; Lenhart, A.; Heyduck, M.; Stoll, C. und Peter, K. (1999): Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double-blind, single-center study, *Crit Care Med* 27 [4], Seite 723-732.
- [348] Annane, D.; Seville, V.; Charpentier, C.; Bollaert, P. E.; Francois, B.; Korach, J. M.; Capellier, G.; Cohen, Y.; Azoulay, E.; Troche, G.; Chaumet-Riffaut, P. und Bellissant, E. (2002): Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock, *JAMA* 288 [7], Seite 862-871.
- [349] Rubenfeld, G. D. (2003): When survival is not the same as mortality, *Critical Care Alert* 10 [10], Seite 113-115.
- [350] Rolih, C. A. und Ober, K. P. (1995): The endocrine response to critical illness, *Med Clin North Am* 79 [1], Seite 211-224.
- [351] Arlt, W. und Allolio, B. (2003): Adrenal insufficiency, *Lancet* 361 [9372], Seite 1881-1893.
- [352] Oelkers, W.; Diederich, S. und Bahr, V. (1992): Diagnosis and therapy surveillance in Addison's disease: rapid adrenocorticotropin (ACTH) test and measurement of plasma ACTH, renin activity, and aldosterone, *J Clin Endocrinol Metab* 75 [1], Seite 259-264.
- [353] Annane, D.; Bellissant, E.; Bollaert, P. E.; Briegel, J.; Keh, D. und Kupfer, Y. (2004): Corticosteroid treatment for septic shock (Cochrane Review), *The Cochrane Library Issue 2*. URL: [www.cochrane.org/cochrane/revabstr/AB002243.htm](http://www.cochrane.org/cochrane/revabstr/AB002243.htm)
- [354] Keh, D.; Boehnke, T.; Weber-Carstens, S.; Schulz, C.; Ahlers, O.; Bercker, S.; Volk, H. D.; Döcke, W. D.; Falke, K. J. und Gerlach, H. (2003): Immunologic and hemodynamic effects of "low-dose" hydrocortisone in septic shock: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study, *Am J Respir Crit Care Med* 167 [4], Seite 512-520.
- [355] Vincent, J. L.; Moreno, R.; Takala, J.; Willatts, S.; De Mendonça, A.; Bruining, H.; Reinhart, C. K.; Suter, P. M. und Thijs, L. G. (1996): The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine, *Intensive Care Med* 22 [7], Seite 707-710.
- [356] Le Gall, J. R.; Lemeshow, S. und Saulnier, F. (1993): A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study, *JAMA* 270 [24], Seite 2957-2963.
- [357] Senn, Stephen (1993): *Cross-over Trials in Clinical Research*, 1.Edition. Auflage, John Wiley & Sons, New York, ISBN: 0471934933.
- [358] Sigurdsson, G. H. und Youssef, H. (1993): Effects of pentoxifylline on hemodynamics, gas exchange and multiple organ platelet sequestration in experimental endotoxic shock, *Acta Anaesthesiol Scand* 37 [4], Seite 396-403.
- [359] Chernow, B. (1982): Hormonal and metabolic considerations in critical care medicine., *Society of Critical Care Medicine, Critical care. State of the art. Vol.3. Auflage*, Fullerton, CA.
- [360] Briegel, J.; Kellermann, W.; Forst, H.; Haller, M.; Bittl, M.; Hoffmann, G. E.; Buchler, M.; Uhl, W. und Peter, K. (1994): Low-dose hydrocortisone infusion attenuates the systemic inflammatory response syndrome. The Phospholipase A2 Study Group, *Clin Investig* 72, Seite 782-787.
- [361] Annane, D.; Bellissant, E.; Pussard, E.; Asmar, R.; Lacombe, F.; Lanata, E.; Madonna, O.; Safar, M.; Giudicelli, J. F. und Gajdos, P. (1996): Placebo-controlled, randomized,

- double-blind study of intravenous enalaprilat efficacy and safety in acute cardiogenic pulmonary edema, *Circulation* 94 [6], Seite 1316-1324.
- [362] Annane, D.; Bellissant, E.; Sebillé, V.; Lesieur, O.; Mathieu, B.; Raphael, J. C. und Gajdos, P. (1998): Impaired pressor sensitivity to noradrenaline in septic shock patients with and without impaired adrenal function reserve, *Br J Clin Pharmacol* 46 [6], Seite 589-597.
- [363] Huettemann, E.; Bernhardt, A.; Schelenz, C. und Reinhart, K. (2003): Low dose hydrocortisone does not influence myocardial function in patients with septic shock, *Intensive Care Med* 29 [Suppl.1], Seite S154.
- [364] Annane, D.; Trabold, F.; Sharshar, T.; Jarrin, I.; Blanc, A. S.; Raphael, J. C. und Gajdos, P. (1999): Inappropriate sympathetic activation at onset of septic shock: a spectral analysis approach, *Am J Respir Crit Care Med* 160 [2], Seite 458-465.
- [365] Parker, M. M. (1998): Pathophysiology of cardiovascular dysfunction in septic shock, *New Horizons* 6 [2], Seite 130-138.
- [366] Ognibene, F. P.; Parker, M. M.; Natanson, C. und Shelhamer, J. H. (1988): Depressed left ventricular performance. Response to volume infusion in patients with sepsis and septic shock, *Chest* 93 [5], Seite 903-910.
- [367] Furchgott, R. F. und Zawadzki, J. V. (1980): The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine, *Nature* 288 [5789], Seite 373-376.
- [368] Ignarro, L. J.; Buga, G. M.; Wood, K. S.; Byrns, R. E. und Chaudhuri, G. (1987): Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide, *Proc Natl Acad Sci USA* 84, Seite 9265-9269.
- [369] Palmer, R. M.; Ferrige, A. G. und Moncada, S. (1987): Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor, *Nature* 327, Seite 524-526.
- [370] Kirkeboen, K. A. und Strand, O. A. (1999): The role of nitric oxide in sepsis--an overview, *Acta Anaesthesiol Scand* 43 [3], Seite 275-288.
- [371] Vincent, J. L. (1998): Cardiovascular alterations in septic shock, *J Antimicrob Chemother* 41 Suppl A, Seite 9-15.
- [372] Vallance, P. und Moncada, S. (1993): Role of endogenous nitric oxide in septic shock, *New Horizons* 1 [1], Seite 77-86.
- [373] Förstermann, U. (2000): Regulation of Nitric Oxide Synthase Expression and Activity, Mayer, B., *Nitric Oxide*, 1. Auflage, Seite 71-91, Springer, Heidelberg.
- [374] Radomski, M. W. und Moncada, S. (1993): Regulation of vascular homeostasis by nitric oxide, *Thromb Haemost* 70 [1], Seite 36-41.
- [375] Landry, D. W. und Oliver, J. A. (2001): The pathogenesis of vasodilatory shock, *N Engl J Med* 345 [8], Seite 588-595.
- [376] Fink, M. P. und Payen, D. (1996): The role of nitric oxide in sepsis and ARDS: synopsis of a roundtable conference held in Brussels on 18-20 March 1995, *Intensive Care Med* 22, Seite 158-165.
- [377] Moncada, S.; Palmer, R. M. und Higgs, E. A. (1991): Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology, *Pharmacol Rev* 43 [2], Seite 109-142.
- [378] Rees, D. D.; Monkhouse, J. E.; Cambridge, D. und Moncada, S. (1998): Nitric oxide and the haemodynamic profile of endotoxin shock in the conscious mouse, *Br J Pharmacol* 124 [3], Seite 540-546.
- [379] Gunnett, C. A.; Chu, Y.; Heistad, D. D.; Loihl, A. und Faraci, F. M. (1998): Vascular effects of LPS in mice deficient in expression of the gene for inducible nitric oxide synthase, *Am J Physiol* 275 [2 Pt 2], Seite H416-H421.
- [380] Wei, X. Q.; Charles, I. G.; Smith, A.; Ure, J.; Feng, G. J.; Huang, F. P.; Xu, D.; Müller, W.; Moncada, S. und Liew, F. Y. (1995): Altered immune responses in mice lacking inducible nitric oxide synthase, *Nature* 375, Seite 408-411.
- [381] MacMicking, J. D.; Nathan, C.; Hom, G.; Chartrain, N.; Fletcher, D. S.; Trumbauer, M.; Stevens, K.; Xie, Q. W.; Sokol, K. und Hutchinson, N. (1995): Altered responses to bacterial infection and endotoxic shock in mice lacking inducible nitric oxide synthase, *Cell* 81, Seite 641-650.
- [382] Wray, G. M.; Millar, C. G.; Hinds, C. J. und Thiemermann, C. (1998): Selective inhibition of the activity of inducible nitric oxide synthase prevents the circulatory failure, but not the organ injury/dysfunction, caused by endotoxin, *Shock* 9 [5], Seite 329-335.

- [383] Szabo, C.; Ferrer-Sueta, G.; Zingarelli, B.; Southan, G. J.; Salzman, A. L. und Radi, R. (1997): Mercaptoethylguanidine and guanidine inhibitors of nitric-oxide synthase react with peroxynitrite and protect against peroxynitrite-induced oxidative damage, *J Biol Chem* 272 [14], Seite 9030-9036.
- [384] Liaudet, L.; Fishman, D.; Markert, M.; Perret, C. und Feihl, F. (1997): L-canavanine improves organ function and tissue adenosine triphosphate levels in rodent endotoxemia, *Am J Respir Crit Care Med* 155 [5], Seite 1643-1648.
- [385] Hollenberg, S. M.; Cunnion, R. E. und Zimmerberg, J. (1993): Nitric oxide synthase inhibition reverses arteriolar hyporesponsiveness to catecholamines in septic rats, *Am J Physiol* 264, Seite H660-3.
- [386] Wu, C. C.; Ruetten, H. und Thiernemann, C. (1996): Comparison of the effects of aminoguanidine and N omega-nitro-L-arginine methyl ester on the multiple organ dysfunction caused by endotoxaemia in the rat, *Eur J Pharmacol* 300 [1-2], Seite 99-104.
- [387] Emig, U.; Sigusch, H. H.; Bauer, C.; Borgers, C. und Figulla, H. R. (2003): Selective and non-selective NO-synthase inhibition on cardiac output distribution in septic shock, *Infection* 31, Seite 291.
- [388] Lorente, J. A.; Landin, L.; De Pablo, R.; Renes, E. und Liste, D. (1993): L-arginine pathway in the sepsis syndrome, *Crit Care Med* 21 [9], Seite 1287-1295.
- [389] Petros, A.; Lamb, G.; Leone, A.; Moncada, S.; Bennett, D. und Vallance, P. (1994): Effects of a nitric oxide synthase inhibitor in humans with septic shock, *Cardiovasc Res* 28, Seite 34-39.
- [390] Avontuur, J. A.; Tutein Nolthenius, R. P.; Van Bodegom, J. W. und Bruining, H. A. (1998): Prolonged inhibition of nitric oxide synthesis in severe septic shock: a clinical study, *Crit Care Med* 26 [4], Seite 660-667.
- [391] Grover, R.; Zaccardelli, D.; Colice, G.; Guntupalli, K.; Watson, D. und Vincent, J. L. (1995): The cardiovascular effects of 546C88 in human septic shock, *Intensive Care Med* 21, Seite S21.
- [392] Cobb, J. P. (1999): Use of nitric oxide synthase inhibitors to treat septic shock: the light has changed from yellow to red, *Crit Care Med* 27 [5], Seite 855-856.
- [393] Michelson, A. D.; Benoit, S. E.; Furman, M. I.; Breckwoldt, W. L.; Rohrer, M. J.; Barnard, M. R. und Loscalzo, J. (1996): Effects of nitric oxide/EDRF on platelet glycoproteins, *Am J Physiol* 270 [39], Seite H1640-H1648.
- [394] Keh, D.; Gerlach, M.; Kürer, I.; Seiler, S.; Kerner, T.; Falke, K. J. und Gerlach, H. (1996): The effects of nitric oxide (NO) on platelet membrane receptor expression during activation with human  $\alpha$ -thrombin, *Blood Coagul Fibrinolysis* 7, Seite 615-624.
- [395] Takahashi, M.; Ikeda, U.; Masuyama, J.; Funayama, H.; Kano, S. und Shimada, K. (1996): Nitric oxide attenuates adhesion molecule expression in human endothelial cells, *Cytokine* 8, Seite 817-821.
- [396] Murohara, T.; Parkinson, S. J.; Waldman, S. A. und Lefer, A. M. (1995): Inhibition of nitric oxide biosynthesis promotes P-selectin expression in platelets. Role of protein kinase C, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 15 [11], Seite 2068-2075.
- [397] De Caterina, R.; Libby, P.; Peng, H. B.; Thannickal, V. J.; Rajavashisth, T. B.; Gimbrone, M. A., Jr.; Shin, W. S. und Liao, J. K. (1995): Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation. Nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines, *J Clin Invest* 96, Seite 60-68.
- [398] Kubes, P.; Kurose, I. und Granger, D. N. (1994): NO donors prevent integrin-induced leukocyte adhesion but not P-selectin-dependent rolling in postischemic venules, *Am J Physiol* 267, Seite H931-7.
- [399] Radomski, M. W.; Palmer, R. M. und Moncada, S. (1990): An L-arginine/nitric oxide pathway present in human platelets regulates aggregation, *Proc Natl Acad Sci USA* 87, Seite 5193-5197.
- [400] Dembinska Kiec, A.; Zmuda, A.; Wenhryniewicz, O.; Stachura, J.; Peskar, B. A. und Gryglewski, R. J. (1993): Selectin-P-mediated adherence of platelets to neutrophils is regulated by prostanoids and nitric oxide, *Int J Tissue React* 15, Seite 55-64.
- [401] Gaboury, J.; Woodman, R. C.; Granger, D. N.; Reinhardt, P. und Kubes, P. (1993): Nitric oxide prevents leukocyte adherence: role of superoxide, *Am J Physiol* 265, Seite H862-H867.



- [402] Kubes, P.; Suzuki, M. und Granger, D. N. (1991): Nitric oxide: an endogenous modulator of leukocyte adhesion, *Proc Natl Acad Sci USA* 88 [11], Seite 4651-4655.
- [403] Sundrani, R.; Easington, C. R.; Mattoo, A.; Parrillo, J. E. und Hollenberg, S. M. (2000): Nitric oxide synthase inhibition increases venular leukocyte rolling and adhesion in septic rats, *Crit Care Med* 28 [8], Seite 2898-2903.
- [404] Beckman, J. S. und Koppenol, W. H. (1996): Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly, *Am J Physiol* 271 [5 Pt 1], Seite 1424-1437.
- [405] Nathan, C. (1997): Inducible nitric oxide synthase: What difference does it make?, *J Clin Invest* 100, Seite 2417-2423.
- [406] Diefenbach, A.; Schindler, H.; Donhauser, N.; Lorenz, E.; Laskay, T.; MacMicking, J.; Rollinghoff, M.; Gresser, I. und Bogdan, C. (1998): Type 1 interferon (IFN $\alpha$ /beta) and type 2 nitric oxide synthase regulate the innate immune response to a protozoan parasite, *Immunity* 8 [1], Seite 77-87.
- [407] Ajuebor, M. N.; Virag, L.; Flower, R. J.; Perretti, M. und Szabo, C. (1998): Role of inducible nitric oxide synthase in the regulation of neutrophil migration in zymosan-induced inflammation, *Immunology* 95 [4], Seite 625-630.
- [408] Cobb, J. P.; Hotchkiss, R. S.; Swanson, P. E.; Chang, K.; Qiu, Y.; Laubach, V. E.; Karl, I. E. und Buchman, T. G. (1999): Inducible nitric oxide synthase (iNOS) gene deficiency increases the mortality of sepsis in mice, *Surgery* 126 [2], Seite 438-442.
- [409] Radomski, M. W.; Palmer, R. M. und Moncada, S. (1990): Glucocorticoids inhibit the expression of an inducible, but not the constitutive, nitric oxide synthase in vascular endothelial cells, *Proc Natl Acad Sci USA* 87, Seite 10043-10047.
- [410] Salyapongse, A. N. und Billiar, T. R. (2000): Nitric oxide as a modulator of sepsis: therapeutic possibilities, Baue, A. E.; Faist, E. und Fry, D. E., Multiple organ failure. Pathophysiology, prevention, and therapy, Seite 176-187, Springer Verlag, New York.
- [411] Jeon, Y. J.; Han, S. H.; Lee, Y. W.; Yea, S. S. und Yang, K. H. (1998): Inhibition of NF-kappa B/Rel nuclear translocation by dexamethasone: mechanism for the inhibition of iNOS gene expression, *Biochem Mol Biol Int* 45, Seite 435-441.
- [412] Kunz, D.; Walker, G.; Eberhardt, W. und Pfeilschifter, J. (1996): Molecular mechanisms of dexamethasone inhibition of nitric oxide synthase expression in interleukin 1 beta-stimulated mesangial cells: evidence for the involvement of transcriptional and posttranscriptional regulation, *Proc Natl Acad Sci USA* 93 [1], Seite 255-259.
- [413] Walker, G.; Pfeilschifter, J. und Kunz, D. (1997): Mechanisms of suppression of inducible nitric-oxide synthase (iNOS) expression in interferon (IFN)-gamma-stimulated RAW 264.7 cells by dexamethasone. Evidence for glucocorticoid-induced degradation of iNOS protein by calpain as a key step in post-transcriptional regulation, *J Biol Chem* 272 [26], Seite 16679-16687.
- [414] Simmons, W. W.; Ungureanu Longrois, D.; Smith, G. K.; Smith, T. W. und Kelly, R. A. (1996): Glucocorticoids regulate inducible nitric oxide synthase by inhibiting tetrahydrobiopterin synthesis and L-arginine transport, *J Biol Chem* 271, Seite 23928-23937.
- [415] Bryant, C. E.; Perretti, M. und Flower, R. J. (1998): Suppression by dexamethasone of inducible nitric oxide synthase protein expression in vivo: a possible role for lipocortin 1, *Biochem Pharmacol* 55, Seite 279-285.
- [416] Endo, S.; Inada, K.; Nakae, H.; Arakawa, N.; Takakuwa, T.; Yamada, Y.; Shimamura, T.; Suzuki, T.; Taniguchi, S. und Yoshida, M. (1996): Nitrite/nitrate oxide (NOx) and cytokine levels in patients with septic shock, *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 91 [3], Seite 347-356.
- [417] Groeneveld, P. H.; Kwappenberg, K. M.; Langermans, J. A.; Nibbering, P. H. und Curtis, L. (1996): Nitric oxide (NO) production correlates with renal insufficiency and multiple organ dysfunction syndrome in severe sepsis, *Intensive Care Med* 22 [11], Seite 1197-1202.
- [418] Arnalich, F.; Hernanz, A.; Jimenez, M.; Lopez, J.; Tato, E.; Vazquez, J. J. und Montiel, C. (1996): Relationship between circulating levels of calcitonin gene-related peptide, nitric oxide metabolites and hemodynamic changes in human septic shock, *Regul Pept* 65 [2], Seite 115-121.
- [419] Doughty, L. A.; Carcillo, J. A.; Kaplan, S. und Janosky, J. (1998): Plasma nitrite and nitrate concentrations and multiple organ failure in pediatric sepsis, *Crit Care Med* 26 [1], Seite 157-162.

- [420] Gomez Jimenez, J.; Salgado, A.; Mourelle, M.; Martin, M. C.; Segura, R. M.; Peracaula, R. und Moncada, S. (1995): L-arginine: nitric oxide pathway in endotoxemia and human septic shock, *Crit Care Med* 23, Seite 253-258.
- [421] Vallance, P.; Rees, D. und Moncada, S. (2000): Therapeutic potential of NOS inhibitors in septic shock, Mayer, B., *Nitric Oxide*, Seite 385-397, Springer Verlag, Berlin.
- [422] Heller, A. R.; Heller, S. C.; Borkenstein, A.; Stehr, S. N. und Koch, T. (2003): Modulation of host defense by hydrocortisone in stress doses during endotoxemia, *Intensive Care Med* 29 [9], Seite 1456-1463.
- [423] Hatz, H. J. (1998): Glucocorticoide. Immunologische Grundlagen, Pharmakologie und Therapierichtlinien, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart.
- [424] Planey, S. L. und Litwack, G. (2000): Glucocorticoid-induced apoptosis in lymphocytes, *Biochem Biophys Res Commun* 279 [2], Seite 307-312.
- [425] Schmidt, M.; Pauels, H. G.; Luger, N.; Luger, A.; Domschke, W. und Kucharzik, T. (1999): Glucocorticoids induce apoptosis in human monocytes: potential role of IL-1 beta, *J Immunol* 163 [6], Seite 3484-3490.
- [426] Ward, I.; Dransfield, I.; Chilvers, E. R.; Haslett, I. und Rossi, A. G. (1999): Pharmacological manipulation of granulocyte apoptosis: potential therapeutic targets, *Trends Pharmacol Sci* 20 [12], Seite 503-509.
- [427] Heasman, S. J.; Giles, K. M.; Ward, C.; Rossi, A. G.; Haslett, C. und Dransfield, I. (2003): Glucocorticoid-mediated regulation of granulocyte apoptosis and macrophage phagocytosis of apoptotic cells: implications for the resolution of inflammation, *J Endocrinol* 178 [1], Seite 29-36.
- [428] Strickland, I.; Kisich, K.; Hauk, P. J.; Vottero, A.; Chrousos, G. P.; Klemm, D. J. und Leung, D. Y. (2001): High constitutive glucocorticoid receptor beta in human neutrophils enables them to reduce their spontaneous rate of cell death in response to corticosteroids, *J Exp Med* 193 [5], Seite 585-594.
- [429] Amsterdam, A. und Sasson, R. (2002): The anti-inflammatory action of glucocorticoids is mediated by cell type specific regulation of apoptosis, *Mol Cell Endocrinol* 189 [1-2], Seite 1-9.
- [430] Ayala, A.; Herdon, C. D.; Lehman, D. L.; DeMaso, C. M.; Ayala, C. A. und Chaudry, I. H. (1995): The induction of accelerated thymic programmed cell death during polymicrobial sepsis: control by corticosteroids but not tumor necrosis factor, *Shock* 3, Seite 259-267.
- [431] Ayala, A.; Herdon, C. D.; Lehman, D. L.; Ayala, C. A. und Chaudry, I. H. (1996): Differential induction of apoptosis in lymphoid tissues during sepsis: variation in onset, frequency, and the nature of the mediators, *Blood* 87, Seite 4261-4275.
- [432] Reinhart, K.; Bayer, O.; Brunkhorst, F. und MEISNER, M. (2002): Markers of endothelial damage in organ dysfunction and sepsis, *Crit Care Med* 30 [5 Suppl], Seite S302-S312.
- [433] Kerr, R.; Stirling, D. und Ludlam, C. A. (2001): Interleukin 6 and haemostasis, *Br J Haematol* 115 [1], Seite 3-12.
- [434] Johnson, K.; Choi, Y.; DeGroot, E.; Samuels, I.; Creasey, A. und Aarden, L. (1998): Potential mechanisms for a proinflammatory vascular cytokine response to coagulation activation, *J Immunol* 160 [10], Seite 5130-5135.
- [435] Stouthard, J. M.; Levi, M.; Hack, C. E.; Veenhof, C. H.; Romijn, H. A.; Sauerwein, H. P. und Van der Poll, T. (1996): Interleukin-6 stimulates coagulation, not fibrinolysis, in humans, *Thromb Haemost* 76 [5], Seite 738-742.
- [436] Van der Poll, T.; Levi, M.; Hack, C. E.; Ten Cate, H.; Van Deventer, S. J.; Eerenberg, A. J.; De Groot, E. R.; Jansen, J.; Gallati, H.; Buller, H. R. und . (1994): Elimination of interleukin 6 attenuates coagulation activation in experimental endotoxemia in chimpanzees, *J Exp Med* 179 [4], Seite 1253-1259.
- [437] Van der Poll, T. und Van Deventer, S. J. H. (1999): Interleukin-6 in bacterial infection and sepsis: innocent bystander or essential mediator?, Vincent, J. L., *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine*, Seite 43-53, Springer Verlag.
- [438] Damas, P.; Canivet, J. L.; De Groote, D.; Vrindts, Y.; Albert, A.; Franchimont, P. und Lamy, M. (1997): Sepsis and serum cytokine concentrations, *Crit Care Med* 25 [3], Seite 405-412.

- [439] Calandra, T.; Gerain, J.; Heumann, D.; Baumgartner, J. D. und Glauser, M. P. (1991): High circulating levels of interleukin-6 in patients with septic shock: evolution during sepsis, prognostic value, and interplay with other cytokines. The Swiss-Dutch J5 Immunoglobulin Study Group, *Am J Med* 91 [1], Seite 23-29.
- [440] Damas, P.; Ledoux, D.; Nys, M.; Vrindts, Y.; De Groote, D.; Franchimont, P. und Lamy, M. (1992): Cytokine serum level during severe sepsis in human IL-6 as a marker of severity, *Ann Surg* 215 [4], Seite 356-362.
- [441] Taniguchi, T.; Koido, Y.; Aiboshi, J.; Yamashita, T.; Suzaki, S. und Kurokawa, A. (1999): Change in the ratio of interleukin-6 to interleukin-10 predicts a poor outcome in patients with systemic inflammatory response syndrome, *Crit Care Med* 27 [7], Seite 1262-1264.
- [442] Schindler, R.; Mancilla, J.; Endres, S.; Ghorbani, R.; Clark, S. C. und Dinarello, C. A. (1990): Correlations and interactions in the production of interleukin-6 (IL-6), IL-1, and tumor necrosis factor (TNF) in human blood mononuclear cells: IL-6 suppresses IL-1 and TNF, *Blood* 75 [1], Seite 40-47.
- [443] Tilg, H.; Trehu, E.; Atkins, M. B.; Dinarello, C. A. und Mier, J. W. (1994): Interleukin-6 (IL-6) as an anti-inflammatory cytokine: induction of circulating IL-1 receptor antagonist and soluble tumor necrosis factor receptor p55, *Blood* 83 [1], Seite 113-118.
- [444] Rincon, M.; Anguita, J.; Nakamura, T.; Fikrig, E. und Flavell, R. A. (1997): Interleukin (IL)-6 directs the differentiation of IL-4-producing CD4<sup>+</sup> T cells, *J Exp Med* 185, Seite 461-469.
- [445] Ulich, T. R.; Yin, S.; Guo, K.; Yi, E. S.; Remick, D. und Del Castillo, J. (1991): Intratracheal injection of endotoxin and cytokines. II. Interleukin-6 and transforming growth factor beta inhibit acute inflammation, *Am J Pathol* 138 [5], Seite 1097-1101.
- [446] Tilg, H.; Dinarello, C. A. und Mier, J. W. (1997): IL-6 and APPs: anti-inflammatory and immunosuppressive mediators, *Immunol Today* 18 [9], Seite 428-432.
- [447] De Jong, E. C.; Vieira, P. L.; Kalinski, P. und Kapsenberg, M. L. (1999): Corticosteroids inhibit the production of inflammatory mediators in immature monocyte-derived DC and induce the development of tolerogenic DC3, *J Leukoc Biol* 66 [2], Seite 201-204.
- [448] Shimada, H.; Ochiai, T.; Okazumi, S.; Matsubara, H.; Nabeya, Y.; Miyazawa, Y.; Arima, M.; Funami, Y.; Hayashi, H.; Takeda, A.; Gunji, Y.; Suzuki, T. und Kobayashi, S. (2000): Clinical benefits of steroid therapy on surgical stress in patients with esophageal cancer, *Surgery* 128 [5], Seite 791-798.
- [449] Van den Brink, H. R.; Van Wijk, M. J.; Geertzen, R. G. und Bijlsma, J. W. (1994): Influence of corticosteroid pulse therapy on the serum levels of soluble interleukin 2 receptor, interleukin 6 and interleukin 8 in patients with rheumatoid arthritis, *J Rheumatol* 21 [3], Seite 430-434.
- [450] Yamazaki, M.; Aoshima, K.; Mizutani, T.; Ontachi, Y.; Saito, M.; Morishita, E.; Asakura, H.; Matsuda, T. und Triplett, D. A. (1999): Prednisolone inhibits endotoxin-induced disseminated intravascular coagulation and improves mortality in rats: importance of inflammatory cytokine suppression, *Blood Coagul Fibrinolysis* 10 [6], Seite 321-330.
- [451] Groeneveld, A. B.; Raijmakers, P. G.; Hack, C. E. und Thijs, L. G. (1995): Interleukin 8-related neutrophil elastase and the severity of the adult respiratory distress syndrome, *Cytokine* 7 [7], Seite 746-752.
- [452] Chollet Martin, S.; Montravers, P.; Gibert, C.; Elbim, C.; Desmonts, J. M.; Fagon, J. Y. und Gougerot Pocidalo, M. A. (1993): High levels of interleukin-8 in the blood and alveolar spaces of patients with pneumonia and adult respiratory distress syndrome, *Infect Immun* 61, Seite 4553-4559.
- [453] Van Zee, K. J.; DeForge, L. E.; Fischer, E.; Marano, M. A.; Kenney, J. S.; Remick, D. G.; Lowry, S. F. und Moldawer, L. L. (1991): IL-8 in septic shock, endotoxemia, and after IL-1 administration, *J Immunol* 146 [10], Seite 3478-3482.
- [454] Johnson, K.; Aarden, L.; Choi, Y.; De Groot, E. und Creasey, A. (1996): The proinflammatory cytokine response to coagulation and endotoxin in whole blood, *Blood* 87, Seite 5051-5060.
- [455] Marty, C.; Misset, B.; Tamion, F.; Fitting, C.; Carlet, J. und Cavillon, J. M. (1994): Circulating interleukin-8 concentrations in patients with multiple organ failure of septic and nonseptic origin, *Crit Care Med* 22 [4], Seite 673-679.

- [456] Takala, A.; Jousela, I.; Jansson, S. E.; Olkkola, K. T.; Takkunen, O.; Orpana, A.; Karonen, S. L. und Repo, H. (1999): Markers of systemic inflammation predicting organ failure in community-acquired septic shock, *Clin Sci (Colch.)* 97 [5], Seite 529-538.
- [457] Fujishima, S.; Sasaki, J.; Shinozawa, Y.; Takuma, K.; Kimura, H.; Suzuki, M.; Kanazawa, M.; Hori, S. und Aikawa, N. (1996): Serum MIP-1 alpha and IL-8 in septic patients, *Intensive Care Med* 22, Seite 1169-1175.
- [458] Briegel, J.; Jochum, M.; Gippner-Steppert, C. und Thiel, M. (2001): Immunomodulation in septic shock: hydrocortisone differentially regulates cytokine responses, *J Am Soc Nephrol* 12, Seite S70-S74.
- [459] Bevilacqua, M. P.; Pober, J. S.; Mendrick, D. L.; Cotran, R. S. und Gimbrone, M. A., Jr. (1987): Identification of an inducible endothelial-leukocyte adhesion molecule, *Proc Natl Acad Sci USA* 84 [24], Seite 9238-9242.
- [460] Keelan, E. T.; Licence, S. T.; Peters, A. M.; Binns, R. M. und Haskard, D. O. (1994): Characterization of E-selectin expression in vivo with use of a radiolabeled monoclonal antibody, *Am J Physiol* 266 [1 Pt 2], Seite H278-H290.
- [461] Bevilacqua, M. P.; Stengelin, S.; Gimbrone, M. A., Jr. und Seed, B. (1989): Endothelial leukocyte adhesion molecule 1: an inducible receptor for neutrophils related to complement regulatory proteins and lectins, *Science* 243 [4895], Seite 1160-1165.
- [462] Leeuwenberg, J. F.; Von Asmuth, E. J.; Jeunhomme, T. M. und Buurman, W. A. (1990): IFN-gamma regulates the expression of the adhesion molecule ELAM-1 and IL-6 production by human endothelial cells in vitro, *J Immunol* 145 [7], Seite 2110-2114.
- [463] Kuhns, D. B.; Alvord, W. G. und Gallin, J. I. (1995): Increased circulating cytokines, cytokine antagonists, and E-selectin after intravenous administration of endotoxin in humans, *J Infect Dis* 171 [1], Seite 145-152.
- [464] Boldt, J.; Müller, M.; Kuhn, D.; Linke, L. C. und Hempelmann, G. (1996): Circulating adhesion molecules in the critically ill: a comparison between trauma and sepsis patients, *Intensive Care Med* 22 [2], Seite 122-128.
- [465] Kayal, S.; Jais, J. P.; Aguin, N.; Chaudiere, J. und Labrousse, J. (1998): Elevated circulating E-selectin, intercellular adhesion molecule 1, and von Willebrand factor in patients with severe infection, *Am J Respir Crit Care Med* 157 [3 Pt 1], Seite 776-784.
- [466] Cowley, H. C.; Heney, D.; Gearing, A. J.; Hemingway, I. und Webster, N. R. (1994): Increased circulating adhesion molecule concentrations in patients with the systemic inflammatory response syndrome: a prospective cohort study, *Crit Care Med* 22 [4], Seite 651-657.
- [467] Endo, S.; Inada, K.; Kasai, T.; Takakuwa, T.; Yamada, Y.; Koike, S.; Wakabayashi, G.; Niimi, M.; Taniguchi, S. und Yoshida, M. (1995): Levels of soluble adhesion molecules and cytokines in patients with septic multiple organ failure, *J Inflamm* 46 [4], Seite 212-219.
- [468] Brostjan, C.; Anrather, J.; Csizmadia, V.; Natarajan, G. und Winkler, H. (1997): Glucocorticoids inhibit E-selectin expression by targeting NF- kappaB and not ATF/c-Jun, *J Immunol* 158 [8], Seite 3836-3844.
- [469] Cronstein, B. N.; Kimmel, S. C.; Levin, R. I.; Martiniuk, F. und Weissmann, G. (1992): A mechanism for the antiinflammatory effects of corticosteroids: the glucocorticoid receptor regulates leukocyte adhesion to endothelial cells and expression of endothelial-leukocyte adhesion molecule 1 and intercellular adhesion molecule 1, *Proc Natl Acad Sci USA* 89 [21], Seite 9991-9995.
- [470] Ray, K. P.; Farrow, S.; Daly, M.; Talabot, F. und Searle, N. (1997): Induction of the E-selectin promoter by interleukin 1 and tumour necrosis factor alpha, and inhibition by glucocorticoids, *Biochem J* 328, Seite 707-715.
- [471] Charreau, B.; Coupel, S.; Goret, F.; Pourcel, C. und Souillou, J. P. (2000): Association of glucocorticoids and cyclosporin A or rapamycin prevents E-selectin and IL-8 expression during LPS- and TNFalpha-mediated endothelial cell activation, *Transplantation* 69 [5], Seite 945-953.
- [472] Chen, W.; Lee, J. Y. und Hsieh, W. C. (2002): Effects of dexamethasone and sex hormones on cytokine-induced cellular adhesion molecule expression in human endothelial cells, *Eur J Dermatol* 12 [5], Seite 445-448.

- [473] Kukutsch, N. A.; Coors, E. A.; Gruschwitz, M. S. und Von den Driesch, P. (1999): Modulation of irritation-induced increase of E-selectin mRNA in vivo by topically applied corticosteroids, *J Invest Dermatol* 113 [2], Seite 170-174.
- [474] Jilma, B.; Blann, A. D.; Stohlawetz, P.; Eichler, H. G.; Kautzky-Willer, A. und Wagner, O. F. (2000): Dexamethasone lowers circulating E-selectin and ICAM-1 in healthy men, *J Lab Clin Med* 135 [3], Seite 270-274.
- [475] Müller-Kobold, A. C.; Tulleken, J. E.; Zijlstra, J. G.; Sluiter, W.; Hermans, J.; Kallenberg, C. G. und Cohen Tervaert, J. W. (2000): Leukocyte activation in sepsis; correlations with disease state and mortality, *Intensive Care Med* 26 [7], Seite 883-892.
- [476] Lin, R. Y.; Astiz, M. E.; Saxon, J. C.; Saha, D. C. und Rackow, E. C. (1994): Relationships between plasma cytokine concentrations and leukocyte functional antigen expression in patients with sepsis, *Crit Care Med* 22, Seite 1595-1602.
- [477] Lin, R. Y.; Astiz, M. E.; Saxon, J. C. und Rackow, E. C. (1993): Altered leukocyte immunophenotypes in septic shock. Studies of HLA-DR, CD11b, CD14, and IL-2R expression, *Chest* 104 [3], Seite 847-853.
- [478] Wakefield, C. H.; Carey, P. D.; Foulds, S.; Monson, J. R. und Guillou, P. J. (1993): Polymorphonuclear leukocyte activation. An early marker of the postsurgical sepsis response, *Arch Surg* 128 [4], Seite 390-395.
- [479] Hirsh, M.; Mahamid, E.; Bashenko, Y.; Hirsh, I. und Krausz, M. M. (2001): Overexpression of the high-affinity Fcγ receptor (CD64) is associated with leukocyte dysfunction in sepsis, *Shock* 16 [2], Seite 102-108.
- [480] Barth, E.; Fischer, G.; Schneider, E. M.; Wollmeyer, J.; Georgieff, M. und Weiss, M. (2001): Differences in the expression of CD64 and mCD14 on polymorphonuclear cells and on monocytes in patients with septic shock, *Cytokine* 14 [5], Seite 299-302.
- [481] Fischer, G.; Schneider, E. M.; LL, L. Moldawer; Karcher, C.; Barth, E.; Suger-Wiedeck, H.; Georgieff, M. und Weiss, M. (2001): CD64 surface expression on neutrophils is transiently upregulated in patients with septic shock, *Intensive Care Med* 27 [12], Seite 1848-1852.
- [482] Gessner, J. E.; Heiken, H.; Tamm, A. und Schmidt, R. E. (1998): The IgG Fc receptor family, *Ann Hematol* 76 [6], Seite 231-248.
- [483] Eichacker, P. Q.; Farese, A.; Hoffman, W. D.; Banks, S. M.; Mougini, T.; Richmond, S.; Kuo, G. C.; Macvittie, T. J. und Natanson, C. (1992): Leukocyte CD11b/18 antigen-directed monoclonal antibody improves early survival and decreases hypoxemia in dogs challenged with tumor necrosis factor, *Am Rev Respir Dis* 145 [5], Seite 1023-1029.
- [484] Garcia, N.; Mileski, W. J. und Lipsky, P. (1995): Differential effects of monoclonal antibody blockade of adhesion molecules on in vivo susceptibility to soft tissue infection, *Infect Immun* 63 [10], Seite 3816-3819.
- [485] Sharar, S. R.; Winn, R. K.; Murry, C. E.; Harlan, J. M. und Rice, C. L. (1991): A CD18 monoclonal antibody increases the incidence and severity of subcutaneous abscess formation after high-dose *Staphylococcus aureus* injection in rabbits, *Surgery* 110 [2], Seite 213-219.
- [486] Eichacker, P. Q.; Hoffman, W. D.; Farese, A.; Danner, R. L.; Suffredini, A. F.; Waisman, Y.; Banks, S. M.; Mougini, T.; Wilson, L.; Rothlein, R. und . (1993): Leukocyte CD18 monoclonal antibody worsens endotoxemia and cardiovascular injury in canines with septic shock, *J Appl Physiol* 74 [4], Seite 1885-1892.
- [487] Hill, G. E.; Alonso, A.; Thiele, G. M. und Robbins, R. A. (1994): Glucocorticoids blunt neutrophil CD11b surface glycoprotein upregulation during cardiopulmonary bypass in humans, *Anesth Analg* 79 [1], Seite 23-27.
- [488] Torsteinsdottir, I.; Arvidson, N. G.; Hallgren, R. und Hakansson, L. (1999): Enhanced expression of integrins and CD66b on peripheral blood neutrophils and eosinophils in patients with rheumatoid arthritis, and the effect of glucocorticoids, *Scand J Immunol* 50 [4], Seite 433-439.
- [489] Lim, L. H.; Flower, R. J.; Perretti, M. und Das, A. M. (2000): Glucocorticoid receptor activation reduces CD11b and CD49d levels on murine eosinophils: characterization and functional relevance, *Am J Respir Cell Mol Biol* 22 [6], Seite 693-701.

- [490] Petroni, K. C.; Shen, L. und Guyre, P. M. (1988): Modulation of human polymorphonuclear leukocyte IgG Fc receptors and Fc receptor-mediated functions by IFN-gamma and glucocorticoids, *J Immunol* 140 [10], Seite 3467-3472.
- [491] Vanderheyde, N.; Verhasselt, V.; Goldman, M. und Willems, F. (1999): Inhibition of human dendritic cell functions by methylprednisolone, *Transplantation* 67 [10], Seite 1342-1347.
- [492] Meduri, G. U.; Kanangat, S.; Bronze, M.; Patterson, D. R.; Meduri, C. U.; Pak, C.; Tolley, E. A. und Schaberg, D. R. (2001): Effects of methylprednisolone on intracellular bacterial growth, *Clin Diagn Lab Immunol* 8 [6], Seite 1156-1163.
- [493] Umeki, S. und Soejima, R. (1990): Hydrocortisone inhibits the respiratory burst oxidase from human neutrophils in whole-cell and cell-free systems, *Biochim Biophys Acta* 1052 [1], Seite 211-215.
- [494] Roshol, H.; Skrede, K. K.; Aero, C. E. und Wiik, P. (1995): Dexamethasone and methylprednisolone affect rat peritoneal phagocyte chemiluminescence after administration in vivo, *Eur J Pharmacol* 286 [1], Seite 9-17.
- [495] Hoebe, D.; Burvenich, C. und Massart-Leen, A. M. (1998): Glucocorticosteroids and in vitro effects on chemiluminescence of isolated bovine blood granulocytes, *Eur J Pharmacol* 354 [2-3], Seite 197-203.
- [496] Marzocchi-Machado, C. M.; Russo, E. M.; Alves, C. M.; Polizello, A. C.; Azzolini, A. E. und Lucisano-Valim, Y. M. (2000): Effect of low-dose prednisone in vivo on the ability of complement receptor to mediate an oxidative burst in rat neutrophils, *Immunopharmacology* 49 [3], Seite 247-254.
- [497] O'Leary, E. C.; Evans, G. F. und Zuckerman, S. H. (1997): In vivo dexamethasone effects on neutrophil effector functions in a rat model of acute lung injury, *Inflammation* 21 [6], Seite 597-608.
- [498] Toft, P.; Christiansen, K.; Tonnesen, E.; Nielsen, C. H. und Lillevang, S. (1997): Effect of methylprednisolone on the oxidative burst activity, adhesion molecules and clinical outcome following open heart surgery, *Scand Cardiovasc* 31 [5], Seite 283-288.
- [499] Galon, J.; Franchimont, D.; Hiroi, N.; Frey, G.; Boettner, A.; Ehrhart-Bornstein, M.; O'Shea, J. J.; Chrousos, G. P. und Bornstein, S. R. (2002): Gene profiling reveals unknown enhancing and suppressive actions of glucocorticoids on immune cells, *FASEB J* 16 [1], Seite 61-71.
- [500] Volk, H. D.; Reinke, P.; Krausch, D.; Zuckermann, H.; Asadullah, K.; Müller, J. M.; Döcke, W. D. und Kox, W. J. (1996): Monocyte deactivation--rationale for a new therapeutic strategy in sepsis, *Intensive Care Med* 22, Seite S474-481.
- [501] Döcke, W. D.; Syrbe, U.; Meinecke, A.; Platzer, C.; Makki, A.; Asadullah, K.; Klug, C.; Zuckermann, H.; Reinke, P.; Brunner, H.; Von Baehr, R. und Volk, H. D. (1995): Improvement of monocyte function - a new therapeutic approach?, Reinhardt, K.; Eyrich, K. und Sprung, C., *Sepsis. Current perspectives in pathophysiology and therapy*, Seite 473-500, Springer-Verlag.
- [502] Hershman, M. J.; Cheadle, W. G.; Wellhausen, S. R.; Davidson, P. F. und Polk, H. C., Jr. (1990): Monocyte HLA-DR antigen expression characterizes clinical outcome in the trauma patient, *Br J Surg* 77 [2], Seite 204-207.
- [503] Wakefield, C. H.; Carey, P. D.; Foulds, S.; Monson, J. R. und Guillou, P. J. (1993): Changes in major histocompatibility complex class II expression in monocytes and T cells of patients developing infection after surgery, *Br J Surg* 80 [2], Seite 205-209.
- [504] Livingston, D. H.; Appel, S. H.; Wellhausen, S. R.; Sonnenfeld, G. und Polk, H. C., Jr. (1988): Depressed interferon gamma production and monocyte HLA-DR expression after severe injury, *Arch Surg* 123 [11], Seite 1309-1312.
- [505] Gibbons, R. A.; Martinez, O. M.; Lim, R. C.; Horn, J. K. und Garovoy, M. R. (1989): Reduction in HLA-DR, HLA-DQ and HLA-DP expression by Leu-M3+ cells from the peripheral blood of patients with thermal injury, *Clin Exp Immunol* 75 [3], Seite 371-375.
- [506] Asadullah, K.; Woiciechowsky, C.; Döcke, W. D.; Liebenthal, C.; Wauer, H.; Kox, W.; Volk, H. D.; Vogel, S. und Von Baehr, R. (1995): Immunodepression following neurosurgical procedures, *Crit Care Med* 23, Seite 1976-1983.
- [507] Satoh, A.; Miura, T.; Satoh, K.; Masamune, A.; Yamagiwa, T.; Sakai, Y.; Shibuya, K.; Takeda, K.; Kaku, M. und Shimosegawa, T. (2002): Human Leukocyte Antigen-DR

Expression on Peripheral Monocytes as a Predictive Marker of Sepsis During Acute Pancreatitis, *Pancreas* 25 [3], Seite 245-250.

[508] Haveman, J. W.; Müller-Kobold, A. C.; Tervaert, J. W.; Van den Berg, A. P.; Tulleken, J. E.; Kallenberg, C. G. und The, T. H. (1999): The central role of monocytes in the pathogenesis of sepsis: consequences for immunomonitoring and treatment, *Neth J Med* 55 [3], Seite 132-141.

[509] Oberhoffer, M.; Vogelsang, H.; Russwurm, S.; Hartung, T. und Reinhart, K. (1999): Outcome prediction by traditional and new markers of inflammation in patients with sepsis, *Clin Chem Lab Med* 37 [3], Seite 363-368.

[510] Schinkel, C.; Sendtner, R.; Zimmer, S. und Faist, E. (1998): Functional analysis of monocyte subsets in surgical sepsis, *J Trauma* 44 [5], Seite 743-748.

[511] Monneret, G.; Elmenkouri, N.; Bohe, J.; Debard, A. L.; Gutowski, M. C.; Bienvenu, J. und Lepape, A. (2002): Analytical requirements for measuring monocytic human lymphocyte antigen DR by flow cytometry: application to the monitoring of patients with septic shock, *Clin Chem* 48 [9], Seite 1589-1592.

[512] Döcke, W. D.; Randow, F.; Syrbe, U.; Krausch, D.; Asadullah, K.; Reinke, P.; Volk, H. D. und Kox, W. (1997): Monocyte deactivation in septic patients: restoration by IFN- gamma treatment, *Nat Med* 3 [6], Seite 678-681.

[513] Kox, W. J.; Bone, R. C.; Krausch, D.; Döcke, W. D.; Kox, S. N.; Wauer, H.; Egerer, K.; Querner, S.; Asadullah, K.; Von Baehr, R. und Volk, H. D. (1997): Interferon gamma-1b in the treatment of compensatory anti-inflammatory response syndrome. A new approach: proof of principle, *Arch Intern Med* 157 [4], Seite 389-393.

[514] Nierhaus, A.; Montag, B.; Timmler, N.; Frings, D. P.; Gutensohn, K.; Jung, R.; Schneider, C. G.; Pothmann, W.; Brassel, A. K. und Schulte Am, Esch J. (2003): Reversal of immunoparalysis by recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with severe sepsis, *Intensive Care Med* 29 [4], Seite 646-651.

[515] Oczenski, W.; Krenn, H.; Jilch, R.; Watzka, H.; Waldenberger, F.; Koller, U.; Schwarz, S. und Fitzgerald, R. D. (2003): HLA-DR as a marker for increased risk for systemic inflammation and septic complications after cardiac surgery, *Intensive Care Med* 29 [8], Seite 1253-1257.

[516] Perry, S. E.; Mostafa, S. M.; Wenstone, R.; Shenkin, A. und McLaughlin, P. J. (2003): Is low monocyte HLA-DR expression helpful to predict outcome in severe sepsis?, *Intensive Care Med* 29 [8], Seite 1245-1252.

[517] Spittler, A. und Roth, E. (2003): Is monocyte HLA-DR expression predictive for clinical outcome in sepsis?, *Intensive Care Med* 29 [8], Seite 1211-1212.

[518] De Waal Malefyt, R.; Abrams, J.; Bennett, B.; Figdor, C. G. und De Vries, J. E. (1991): Interleukin 10(IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes, *J Exp Med* 174, Seite 1209-1220.

[519] Marie, C.; Fitting, C.; Muret, J.; Payen, D. und Cavaillon, J. M. (2000): Interleukin 8 production in whole blood assays: Is interleukin 10 responsible for the downregulation observed in sepsis?, *Cytokine* 12 [1], Seite 55-61.

[520] Van der Poll, T.; Marchant, A.; Buurman, W. A.; Berman, L.; Keogh, C. V.; Lazarus, D. D.; Nguyen, L.; Goldman, M.; Moldawer, L. L. und Lowry, S. F. (1995): Endogenous IL-10 protects mice from death during septic peritonitis, *J Immunol* 155 [11], Seite 5397-5401.

[521] Gerard, C.; Bruyns, C.; Marchant, A.; Abramowicz, D.; Vandenabeele, P.; Delvaux, A.; Fiers, W.; Goldman, M. und Velu, T. (1993): Interleukin 10 reduces the release of tumor necrosis factor and prevents lethality in experimental endotoxemia, *J Exp Med* 177 [2], Seite 547-550.

[522] Howard, M.; Muchamuel, T.; Andrade, S. und Menon, S. (1993): Interleukin 10 protects mice from lethal endotoxemia, *J Exp Med* 177 [4], Seite 1205-1208.

[523] De Waal Malefyt, R.; Haanen, J.; Spits, H.; Roncarolo, M. G.; Te Velde, A.; Figdor, C.; Johnson, K.; Kastelein, R.; Yssel, H. und De Vries, J. E. (1991): Interleukin 10 (IL-10) and viral IL-10 strongly reduce antigen-specific human T cell proliferation by diminishing the antigen-presenting capacity of monocytes via downregulation of class II major histocompatibility complex expression, *J Exp Med* 174 [4], Seite 915-924.

[524] Moore, K. W.; O'Garra, A.; De Waal Malefyt, R.; Vieira, P. und Mosmann, T. R. (1993): Interleukin-10, *Annu Rev Immunol* 11, Seite 165-190.

- [525] Cassatella, M. A.; Meda, L.; Bonora, S.; Ceska, M. und Constantin, G. (1993): Interleukin 10 (IL-10) inhibits the release of proinflammatory cytokines from human polymorphonuclear leukocytes. Evidence for an autocrine role of tumor necrosis factor and IL-1 beta in mediating the production of IL-8 triggered by lipopolysaccharide, *J Exp Med* 178 [6], Seite 2207-2211.
- [526] D'Andrea, A.; Aste-Amezaga, M.; Valiante, N. M.; Ma, X.; Kubin, M. und Trinchieri, G. (1993): Interleukin 10 (IL-10) inhibits human lymphocyte interferon gamma-production by suppressing natural killer cell stimulatory factor/IL-12 synthesis in accessory cells, *J Exp Med* 178 [3], Seite 1041-1048.
- [527] Van der Poll, T.; Marchant, A.; Keogh, C. V.; Goldman, M. und Lowry, S. F. (1996): Interleukin-10 impairs host defense in murine pneumococcal pneumonia, *J Infect Dis* 174 [5], Seite 994-1000.
- [528] Steinhäuser, M. L.; Hogaboam, C. M.; Kunkel, S. L.; Lukacs, N. W.; Strieter, R. M. und Standiford, T. J. (1999): IL-10 is a major mediator of sepsis-induced impairment in lung antibacterial host defense, *J Immunol* 162 [1], Seite 392-399.
- [529] Macatonia, S. E.; Hosken, N. A.; Litton, M.; Vieira, P.; Hsieh, C. S.; Culpepper, J. A.; Wysocka, M.; Trinchieri, G.; Murphy, K. M. und O'Garra, A. (1995): Dendritic cells produce IL-12 and direct the development of Th1 cells from naive CD4+ T cells, *J Immunol* 154 [10], Seite 5071-5079.
- [530] Trinchieri, G. (1994): Interleukin-12: a cytokine produced by antigen-presenting cells with immunoregulatory functions in the generation of T-helper cells type 1 and cytotoxic lymphocytes, *Blood* 84, Seite 4008-4027.
- [531] O'Suilleabhain, C.; O'Sullivan, S. T.; Kelly, J. L.; Lederer, J.; Mannick, J. A. und Rodrick, M. L. (1996): Interleukin-12 treatment restores normal resistance to bacterial challenge after burn injury, *Surgery* 120 [2], Seite 290-296.
- [532] Ertel, W.; Keel, M.; Neidhardt, R.; Steckholzer, U.; Kremer, J. P.; Ungethüm, U. und Trentz, O. (1997): Inhibition of the defense system stimulating interleukin-12 interferon-gamma pathway during critical illness, *Blood* 89 [5], Seite 1612-1620.
- [533] Hensler, T.; Heidecke, C. D.; Hecker, H.; Heeg, K.; Bartels, H.; Zantl, N.; Wagner, H.; Siewert, J. R. und Holzmann, B. (1998): Increased susceptibility to postoperative sepsis in patients with impaired monocyte IL-12 production, *J Immunol* 161 [5], Seite 2655-2659.
- [534] Elenkov, I. J.; Papanicolaou, D. A.; Wilder, R. L. und Chrousos, G. P. (1996): Modulatory effects of glucocorticoids and catecholamines on human interleukin-12 and interleukin-10 production: clinical implications, *Proc Assoc Am Physicians* 108 [5], Seite 374-381.
- [535] Larsson, S. und Linden, M. (1998): Effects of a corticosteroid, budesonide, on production of bioactive IL-12 by human monocytes, *Cytokine* 10 [10], Seite 786-789.
- [536] Zedler, S.; Bone, R. C.; Baue, A. E.; Von Donnersmarck, G. H. und Faist, E. (1999): T-cell reactivity and its predictive role in immunosuppression after burns, *Crit Care Med* 27 [1], Seite 66-72.
- [537] Aderka, D.; Engelmann, H.; Maor, Y.; Brakebusch, C. und Wallach, D. (1992): Stabilization of the bioactivity of tumor necrosis factor by its soluble receptors, *J Exp Med* 175, Seite 323-329.
- [538] Douni, E. und Kollias, G. (1998): A critical role of the p75 tumor necrosis factor receptor (p75TNF-R) in organ inflammation independent of TNF, lymphotoxin alpha, or the p55TNF-R, *J Exp Med* 188 [7], Seite 1343-1352.
- [539] Neilson, D.; Kavanagh, J. P. und Rao, P. N. (1996): Kinetics of circulating TNF-alpha and TNF soluble receptors following surgery in a clinical model of sepsis, *Cytokine* 8, Seite 938-943.
- [540] Calvano, S. E.; Van der Poll, T.; Coyle, S. M.; Barie, P. S.; Moldawer, L. L. und Lowry, S. F. (1996): Monocyte tumor necrosis factor receptor levels as a predictor of risk in human sepsis, *Arch Surg* 131 [4], Seite 434-437.
- [541] Kasai, T.; Inada, K.; Takakuwa, T.; Yamada, Y.; Inoue, Y.; Shimamura, T.; Taniguchi, S.; Sato, S.; Wakabayashi, G. und Endo, S. (1997): Anti-inflammatory cytokine levels in patients with septic shock, *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 98 [1], Seite 34-42.



- [542] El Barbary, M. und Khabar, K. S. (2002): Soluble tumor necrosis factor receptor p55 predicts cytokinemia and systemic inflammatory response after cardiopulmonary bypass, *Crit Care Med* 30 [8], Seite 1712-1716.
- [543] Pilz, G.; Fraunberger, P.; Appel, R.; Kreuzer, E.; Werdan, K.; Walli, A. und Seidel, D. (1996): Early prediction of outcome in score-identified, postcardiac surgical patients at high risk for sepsis, using soluble tumor necrosis factor receptor-p55 concentrations, *Crit Care Med* 24 [4], Seite 596-600.
- [544] Partrick, D. A.; Moore, E. E.; Moore, F. A.; Biffl, W. L. und Barnett, C. C., Jr. (1999): Release of anti-inflammatory mediators after major torso trauma correlates with the development of postinjury multiple organ failure, *Am J Surg* 178 [6], Seite 564-569.
- [545] Spielmann, S.; Kerner, T.; Ahlers, O.; Keh, D.; Gerlach, M. und Gerlach, H. (2001): Early detection of increased tumour necrosis factor alpha (TNFalpha) and soluble TNF receptor protein plasma levels after trauma reveals associations with the clinical course, *Acta Anaesthesiol Scand* 45 [3], Seite 364-370.
- [546] Abraham, E.; Laterre, P. F.; Garbino, J.; Pingleton, S.; Butler, T.; Dugernier, T.; Margolis, B.; Kudsk, K.; Zimmerli, W.; Anderson, P.; Reynaert, M.; Lew, D.; Lesslauer, W.; Passe, S.; Cooper, P.; Burdeska, A.; Modi, M.; Leighton, A.; Salgo, M. und Van der Auwera, P. (2001): Lenercept (p55 tumor necrosis factor receptor fusion protein) in severe sepsis and early septic shock: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial with 1,342 patients, *Crit Care Med* 29 [3], Seite 503-510.
- [547] Butty, V. L.; Roux-Lombard, P.; Garbino, J.; Dayer, J. M.; Ricou, B. und Network, T. G. (2003): Anti-inflammatory response after infusion of p55 soluble tumor necrosis factor receptor fusion protein for severe sepsis, *Eur Cytokine Netw* 14 [1], Seite 15-19.
- [548] Bernard, G. R.; Vincent, J. L.; Laterre, P. F.; LaRosa, S. P.; Dhainaut, J. F.; Lopez-Rodriguez, A.; Steingrub, J. S.; Garber, G. E.; Helterbrand, J. D.; Ely, E. W. und Fisher, C. J. Jr. (2001): Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis, *N Engl J Med* 344 [10], Seite 699-709.
- [549] Joyce, D. E. und Grinnell, B. W. (2002): Recombinant human activated protein C attenuates the inflammatory response in endothelium and monocytes by modulating nuclear factor-kappaB, *Crit Care Med* 30 [5 Suppl], Seite S288-S293.
- [550] Bernard, G. R. (2003): Drotrecogin alfa (activated) (recombinant human activated protein C) for the treatment of severe sepsis, *Crit Care Med* 31 [1 Suppl], Seite S85-S93.
- [551] Schelling, G.; Briegel, J.; Roozendaal, B.; Stoll, C.; Rothenhausler, H. B. und Kapfhammer, H. P. (2001): The effect of stress doses of hydrocortisone during septic shock on posttraumatic stress disorder in survivors, *Biol Psychiatry* 50 [12], Seite 978-985.
- [552] Chawla, K.; Kupfer, Y.; Goldman, I. und Tessler, S. (1999): Hydrocortisone reverses refractory septic shock (abstract), *Crit Care Med* 27, Seite A33.
- [553] Slusher, T.; Gbadero, D.; Howard, C.; Lewison, L.; Giroir, B.; Toro, L.; Levin, D.; Holt, E. und McCracken, G. H. Jr (1996): Randomized, placebo-controlled, double blinded trial of dexamethasone in African children with sepsis, *Pediatr Infect Dis J* 15 [7], Seite 579-583.
- [554] Wagner, H. N.; Bennett, I. L.; Lasagna, L.; Cluff, L. E.; Rosenthal, M. B. und Mirick, G. S. (1955): The effect of hydrocortisone upon the course of pneumococcal pneumonia treated with penicillin, *Bulletin of Johns Hopkins Hospital* 98, Seite 197-215.
- [555] Yildiz, O.; Doganay, M.; Aygen, B.; Guven, M.; Keleutimur, F. und Tutuu, A. (2002): Physiological-dose steroid therapy in sepsis, *Crit Care* 6 [3], Seite 251-259.
- [556] Weigelt, J. A.; Norcross, J. F.; Borman, K. R. und Snyder, W. H., III (1985): Early steroid therapy for respiratory failure, *Arch Surg* 120 [5], Seite 536-540.
- [557] Hughes, G. S., Jr. (1984): Naloxone and methylprednisolone sodium succinate enhance sympathomedullary discharge in patients with septic shock, *Life Sci* 35 [23], Seite 2319-2326.
- [558] Meduri, G. U.; Headley, A. S.; Golden, E.; Carson, S. J.; Umberger, R. A.; Kelso, T. und Tolley, E. A. (1998): Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial, *JAMA* 280 [2], Seite 159-165.